MARCELA MALVINI PIMENTA

**Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal
crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo**

**São Paulo
2013**

MARCELA MALVINI PIMENTA

Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Profº Dr. Archivaldo Reche Júnior

São Paulo
2013

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.2821
FMVZ

Pimenta, Marcela Malvini
Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo / Marcela Malvini Pimenta. -- 2013.
114 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2013.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Archivaldo Reche Júnior.

1. Cálculo renal. 2. Cálculo ureteral. 3. Doença renal crônica. 4. Gatos. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação dos fatores de risco na ocorrência de nefrolitíase e ureterolitíase em gatos com doença renal crônica", protocolado sob o nº 2343/2011, utilizando entre 100 a 200 (cem a duzentos) gatos, sob a responsabilidade do(a) Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 17/8/2011.

We certify that the Research "Evaluation of risks factors in the occurrence of nephrolithiasis and ureteral lithiasis in cats with chronic kidney disease", protocol number 2343/2011, utilizing between 100 to 200 (one hundred to two hundred) cats, under the responsibility Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 8/17/2011.

São Paulo, 18 de agosto de 2011.

Profª. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: PIMENTA, Marcela Malvini

Título: **Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo**

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

O amor é a essência da vida, é a energia que move, propulsiona, dá sentido a nossa existência.

Foi justamente o meu amor pelos gatos que me trouxe até aqui e o amor, carinho, compreensão e motivação do Ronaldo que me deram forças para seguir com esse grande sonho.

Por tudo isso, dedico este trabalho à você Ronaldo, que além de marido é cúmplice, amigo e companheiro; à todos os gatinhos que participaram deste projeto e todos os outros, especialmente os que padecem de cálculo renal.

Aos meus amados gatinhos Sol, Fiel e Bolacha; Chico e Vidinha que se despediram de mim no meio desta caminhada. Ao Tatae e Shamu e à minha família de “ursos” mirins Dex Morgan, Jujú, Mobinha e Alegria.

Sem vocês minha vida não seria tão especial!

PROFESSOR ARCHIVALDO

Primeiramente, gostaria de agradecer o carinho e atenção com que fui recebida em São Paulo. Serei eternamente grata pela oportunidade a mim concedida, por ter possibilitado eu me tornar uma pessoa em completa sintonia com os meus sonhos. Parte do que sou e do que serei devo à você.

É muito gratificante saber que tenho tão perto alguém com seu grau de competência e sucesso, mas que não perdeu a essência principal que enobrece e que é a razão de existir do ser humano, a humildade, simplicidade, e o amor pelo que faz. Tenho certeza absoluta que o sucesso da sua escalada vitoriosa foi alicerçado nestes valores e endossada por Deus. Deus sempre tem colocado pessoas especiais em nossas vidas, na minha e na do Ronaldo. Portanto, independente de qualquer coisa, agradeço por tê-lo conhecido.

À você meu eterno respeito e admiração.

Muito obrigada por tudo!

Meu agradecimento...

À Deus por me conceder força, determinação, persistência e amor diante à vida, aos obstáculos e desafios encontrados em meu caminho.

Aos meus pais, por serem sempre a razão de tudo. À todos meus familiares.

Mais uma vez ao Ronaldo. Quero lhe agradecer por fazer parte da minha vida e da minha história. Gostaria de lhe agradecer por compreender que para eu ser feliz não pude estar tão perto quanto eu gostaria, mas, ainda assim, eu estava em seu coração e você no meu. Obrigada por estar sempre do meu lado, independente da distância, a cada amanhecer e a cada anoitecer.

Também não posso deixar de manifestar a minha grande gratidão por você Rodrigo, que além de um grande amigo será para mim um eterno professor.

Aos amigos Kaleizu, Carlos, Mariana e Letícia. Jamais irei me esquecer do quanto vocês foram importantes para eu perceber que esse sonho não era impossível e que para ele acontecer era necessário eu acreditar.

À querida amiga Lilia que esteve todo o tempo ao meu lado, para o que fosse preciso.

À Mariana, por todo apoio, não somente aos exames realizados. Como irei sobreviver longe do seu carinho com os pacientes e da sua habilidade em perceber as mínimas sutilezas e os mínimos detalhes nas imagens ultrassonográficas?

Ao Carlito, meu fiel escudeiro. Obrigada pelo esforço e pela disponibilidade mesmo quando o tempo não era o nosso aliado. Milton e Giba, vocês também foram fundamentais.

Ao Professor Larsson por acreditar que eu daria sentido a esse grande sonho. Também lhe agradeço por dividir sua experiência e seus conhecimentos.

À Professora Márcia Mery. Não imaginei que você se tornaria tão especial na minha vida, obrigada por tudo.

À Professora Mitika. Como você foi importante para estimular o reconhecimento do que existe nas entrelinhas. Gostaria de lhe agradecer pela preocupação de sempre e por ser um exemplo na vida de todos nós.

À Professora Macau. Não sei porque, nas minhas lembranças você está sempre sorrindo, quer motivação melhor do que essa? Um sorriso muda tudo.

À Professora Alice, meu ponto de equilíbrio e força. Obrigada por estar sempre presente.

À Professora Silvia. Como foram doces os meus dias perto de você, em todos os sentidos.

Aos Professores Wilson, Benesi, Márcio Brunetto, Maria Helena , Raquel, Karla e Denise por me receber tão bem no departamento e pelos ensinamentos compartilhados.

Aos Professores Roberto Zatz e Antônio Carlos Seguro da FMUSP, pela oportunidade de acompanhamento das aulas de fisiologia renal.

À todas funcionárias do laboratório do HOVET, em especial à Creide, Cláudia, Marli e Mau, pelo cuidado e paciência com o processamento de tantas amostras.

À Clara e Samantha pelo esforço em minimizar todas as dificuldades e contra tempos encontrados.

À Cida, Carol, Adelaide e Silvana pela disponibilidade em colaborar sempre.

À todos os funcionários do departamento administrativo, em especial ao Edivaldo.

À Dani, meu exemplo de dedicação e seriedade. Que presente maravilhoso esse mestrado me deu: a sua amizade!

À todos os meus colegas pós graduandos, especialmente ao Cláudio, Priscila, Juliana, Paula, Poliana, Mariana, Cinthia, Douglas, Paulinha, Dayane e Camila.

Às queridas Renata, Fabiana, Khadine, Vera, Denise e Bruna pelas portas abertas no HOVET e pelo empenho em me ajudar com a triagem dos meus pacientes.

À querida Raquel por cuidar tão bem da minha Vidinha e do Bolacha nas minhas idas e vindas à Belo Horizonte nos finais de semana e à Renata por todo carinho com os meus pequenos enquanto eu estava em São Paulo durante a semana.

À Marli, Elza e Neusa da biblioteca da FMVZ.

À todos amigos (a) que compreenderam o que tudo isso significou na minha vida.

À todos os membros da banca examinadora.

RESUMO

PIMENTA, M. M. **Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo.** [Nephrolithiasis and/or ureterolithiasis occurrence in cats with chronic kidney disease attended at the Veterinary Hospital of the University of São Paulo]. 2013. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Mais do que uma realidade na clínica de felinos, os cálculos renais em gatos tornaram-se motivo de grande preocupação para a especialidade. Em contraste aos cálculos de estruvita encontrados frequentemente na vesícula urinária, os cálculos de oxalato de cálcio (CaOx), localizados em rins e ou ureteres passaram a compor um novo perfil da urolitíase. Foi realizado um estudo clínico transversal com 96 gatos com o objetivo de determinar a ocorrência de cálculos de origem renal (nefrolitíase e ureterolitíase) em gatos portadores de DRC e uma possível associação entre essas duas doenças. Destes pacientes, 24 foram excluídos por não atenderem os critérios necessários para classificação entre os grupos. Assim, 72 gatos portadores de DRC foram divididos em dois grupos, DRC com evidências de nefrolitíase e ou ureterolitíase (n=47), e DRC sem evidências de nefrolitíase e ou ureterolitíase (n=25). Os grupos mostraram homogeneidade em relação à classificação da DRC segundo os estágios propostos pela IRIS - *International Renal Interest Society* (p= 0,5613), como também em relação à idade (p=0,274). Contudo, os gatos classificados no estágio II da DRC foram os mais representados em ambos os grupos. Apesar disso, os pacientes portadores de nefrolitíase e ou ureterolitíase apresentaram maiores indícios de lesão renal, demarcados por uma diferença estatisticamente relevante da densidade urinária (p= 0,013) e do dimensionamento renal. O tamanho do rim direito e esquerdo diferiu estatisticamente entre os dois grupos. No que tange ao seu comprimento em relação ao plano longitudinal, o tamanho do rim direito foi de 3,25cm e 3,61cm entre os gatos com cálculo e sem cálculo respectivamente (p= 0,009). De forma semelhante, houve diferença entre os grupos em relação ao tamanho do rim esquerdo (p=0,048), em que o volume médio do grupo com cálculo foi de 3,21 cm e do grupo sem cálculo 3,69 cm. O paratormônio intacto (PTHi) foi avaliado em todos os animais, assim como as concentrações plasmáticas de cálcio total, cálcio iônico, fósforo e potássio. Não

houve evidências de diferença entre os grupos para nenhum desses parâmetros. Entretanto, as medianas dos valores de cálcio ionizado foram próximas ao limite superior da normalidade nos dois grupos (1,39 mmol/ L). As proporções entre os grupos em relação à concentração de bicarbonato sanguíneo (HCO_3^-) foram distintas ($p=0,037$), entretanto, sem significado clínico. A creatinina urinária, assim como a razão cálcio: creatinina urinária e a fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca}) mostraram-se alteradas entre os grupos, com valores de $p=0,039$, $p=0,037$ e $p=0,043$, respectivamente. Apesar da ocorrência de bacteriúria ter sido um fator comum aos gatos com cálculo e sem cálculo ($p=0,162$), a confirmação de infecção por meio de cultura urinária ocorreu em apenas 4/47 gatos do grupo com cálculo e 2/25 gatos do grupo sem cálculo ($p=1,00$). Além disso, foi mensurada a pressão arterial, que se manteve inalterada diante a comparação entre o grupo com DRC e a presença de nefrolitíase e ou ureterolitíase e o grupo com DRC sem evidências de nefrolitíase e ou ureterolitíase. Houve forte evidência de que os gatos alimentados apenas por dieta seca apresentaram maior tendência a formar cálculo ($p=0,052$). Outros 23 gatos desprovidos de DRC e de cálculo compuseram um grupo complementar, possibilitando o aprofundamento deste estudo. Os resultados obtidos reforçam a alta prevalência de nefrolitíase e ureterolitíase em gatos com DRC. Independente de constituir uma causa ou consequência da DRC, os gatos portadores de cálculo apresentaram indícios de maior comprometimento renal.

Palavras-chave: Cálculo renal. Cálculo ureteral. Doença renal crônica. Gatos.

ABSTRACT

PIMENTA, M. M. **Nephrolithiasis and/or ureterolithiasis occurrence in cats with chronic kidney disease attended at the Veterinary Hospital of the University of São Paulo.** [Ocorrência de cálculo renal e/ou ureteral em gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo]. 2013. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Kidney stone in cats have become a major concern in feline practice. Calcium oxalate stone (CaOx) located in the kidneys and/or ureters started to compose a new profile of urolithiasis in contrast to struvite stones often found in the urinary bladder. A cross-sectional clinical study with 96 cats was performed in order to determine the occurrence of renal origin lithiasis (nephrolithiasis and ureterolithiasis) in cats with CKD and a possible association between them. Twenty-four of these patients did not meet the classification criteria and were excluded. Cats with CKD (n = 72) were divided into two groups, CKD with evidence of nephrolithiasis or ureterolithiasis (n = 47) and CKD without evidence of nephrolithiasis or ureterolithiasis (n = 25). Homogeneity was observed regarding the classification of CKD according to the stages proposed by IRIS - International Renal Interest Society ($p = 0.5613$), also noted in relation to age ($p = 0.274$). Cats classified as CKD stage two were over-represented in both groups. The size of the left and right kidney and urinary gravity ($p = 0.013$) was marked by a significant statistically difference between the two groups. In terms of length size, according to longitudinal plane, the right kidney with lithiasis measured 3.25 cm and 3.61 cm without lithiasis ($p = 0.009$). The same size relation was noticed for the left kidney ($p = 0.048$), where the average volume observed was 3.21 cm for the calculi group and 3.69 cm for the group without calculi. The intact parathyroid hormone (PTHi) was assessed in all animals, as for total calcium, ionized calcium, phosphorus and potassium plasma concentrations. No difference were found for any of these parameters between the two groups. However, the ionized calcium median values were near the normal upper limit in both groups (1.39 mmol/L). Bicarbonate blood concentration (HCO_3^-) evaluated in both groups were different ($P = 0.037$), but without any clinical significance. Urinary creatinine, calcium: creatinine ratios and calcium urinary fractional excretion (FEca) were altered between groups, with $p = 0.039$, $p = 0.037$ and $p = 0.043$, respectively. Bacteriuria was a

common factor in cats with calculi and without calculi ($p = 0.162$), however, infection was confirmed by urine culture in only 4/47 cats with calculi and 2/25 cats without calculi ($p = 1,00$). Arterial blood pressure was also performed and remained unchanged when compared between both groups. There are strong evidence that cats fed with only dry food showed higher tendency to form calculi ($p = 0.052$). Another group of 23 cats free from CKD and calculi composed a complementary group, enabling further study. The results of this study support the high prevalence of nephrolithiasis and ureterolithiasis in cats with CKD. Either a cause or consequence of CKD, cats with calculi have an increased evidence of kidney damage.

Keyword: Cats. Nephrolithiasis. Ureterolithiasis. Kidney chronic disease.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Categorização dos grupos, por estágio, segundo a classificação IRIS - <i>International Renal Interest Society</i> , e sua distribuição em frequência de ocorrência em porcentagem - São Paulo - 2011-2012.....	54
Tabela 2-	Medidas descritivas das variáveis PAS, PAM, PAD dos gatos com DRC, por grupo - São Paulo - 2011-2012	54
Tabela 3-	Distribuição do risco de hipertensão arterial sistêmica, por presença ou ausência de cálculo em gatos portadores de DRC - São Paulo - 2011-2012..	55
Tabela 4-	Distribuição do Risco de hipertensão arterial sistêmica por presença ou ausência de cálculo em gatos desprovidos de DRC - São Paulo - 2011-2012.....	55
Tabela 5-	Distribuição da faixa etária dos gatos com DRC segundo a presença ou não de cálculo renal e ou ureteral - São Paulo - 2011-2012	56
Tabela 6-	Perfil de gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculos de origem renal segundo a raça, sexo, sintomas e comorbidades - São Paulo - 2011-2012..	56
Tabela 7-	Frequência absoluta e relativa referentes ao consumo de dieta seca, dieta seca e úmida, dieta seca e caseira e dieta diversificada em gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculos de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	58
Tabela 8-	Medidas descritivas referentes à condição corporal dos gatos com DRC, por grupo, diante a presença ou ausência de cálculo - São Paulo - 2011-2012.....	59
Tabela 9-	Medidas descritivas das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, fósforo, cálcio iônico (Ca^{++}), paratormônio intacto (PTHi), pH venoso, bicarbonato (HCO_3^-) e potássio (K) dos gatos com DRC, de acordo com a presença de cálculo renal e ou ureteral - São Paulo - 2011-2012.....	60

Tabela 10-	Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação às concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio iônico, fósforo, produto da multiplicação entre cálcio e fósforo, paratormônio intacto (PTH _i), pH venoso, HCO ₃ ⁻ e potássio - São Paulo - 2011-2012.....	62
Tabela 11-	Medida de correlação de Pearson avaliada entre o PTH _i e o cálcio total, PTH _i e cálcio iônico em gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	63
Tabela 12-	Frequência absoluta e relativa (%) no que se refere à contagem de hemácias, leucócitos, plaquetas e avaliação do hematócrito no grupo de gatos com DRC diante a presença ou não de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	64
Tabela 13-	Medidas descritivas no que se refere ao pH urinário, densidade urinária, cálcio urinário, creatinina urinária, razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção urinária de cálcio referentes aos gatos com DRC, segundo a presença de cálculo - São Paulo - 2011-2012..	65
Tabela 14-	Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação ao cálcio urinário (Ca _u), creatinina urinária (Creat _u), razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção de cálcio (FE _{Ca})- São Paulo - 2011-2012.....	68
Tabela 15-	Frequência absoluta e relativa (%) quanto à presença de proteinúria, glicosúria, hematúria, leucocitúria, cristalúria, bacteriúria e quanto à ocorrência de crescimento microbiano em cultivo microbiológico da urina no grupo de estudo (gatos com DRC com cálculo) e no grupo controle (gatos com DRC sem cálculo), avaliados pela presença de cálculos de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	69
Tabela 16-	Medidas descritivas do dimensionamento dos rins direito e esquerdo em gatos com DRC, por grupo - São Paulo - 2011-2012.....	70
Tabela 17-	Frequência absoluta e relativa (%) no que se refere às alterações ultrassonográficas encontradas no grupo de gatos com DRC diante a presença ou não de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	72

Tabela 18-	Frequência absoluta e relativa (%) de cálculos por região do trato urinário superior avaliadas no grupo de gatos com DRC, avaliada pela presença ou não de cálculo- São Paulo - 2011-2012.....	73
Tabela 19-	Tamanho médio dos cálculos de acordo com a localização no trato urinário superior de gatos com DRC - São Paulo - 2011-2012.....	73

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Classificação dos gatos portadores de DRC por grupo. DRC com cálculo (grupo de estudo), DRC sem cálculo (grupo controle) - São Paulo - 2011-2012.....	53
Gráfico 2-	Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de bicarbonato entre os gatos com DRC e a presença ou não de cálculo de origem renal. São Paulo - 2011-2012 (A).....	61
	Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de uréia entre os gatos com DRC e a presença ou não de cálculo de origem renal. São Paulo - 2011-2012 (B).....	61
Gráfico 3-	Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) e círculos (valores extremos), no que tange à densidade urinária (A), concentração de creatinina urinária (B), razão Ca:creat urinária (C), e fração de excreção urinária de cálcio (D) entre os gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculo(s) de origem renal - São Paulo - 2011-2012.....	67
Gráfico 4-	Representação do perfil médio do comprimento do rim direito e rim esquerdo, em gatos com DRC, por presença ou não de cálculo de origem renal, com intervalo de confiança de 95% dos valores da média (ponto central da linha vertical) - São Paulo - 2011-2012.....	71

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A-	Dados individuais dos pacientes do grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2011-2012.....	103
APÊNDICE B-	Dados individuais dos pacientes do grupo controle (DRC sem cálculo renal e ou ureteral) segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2011-2012.....	105
APÊNDICE C-	Estadiamento da DRC de acordo com a IRIS - <i>International Renal Interest Society</i> - São Paulo - 2011-2012.....	106
APÊNDICE D-	Subestadiamento da DRC de acordo com o risco de hipertensão arterial sistêmica - São Paulo - 2011-2012.....	107
APÊNDICE E-	Valores individuais dos pacientes do grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) segundo os valores obtidos da PAS, PAM, PAD - São Paulo - 2011-2012.....	108
APÊNDICE F-	Valores individuais dos pacientes do grupo controle (DRC sem cálculo renal e ou ureteral) segundo os valores obtidos da PAS, PAM, PAD - São Paulo - 2011-2012.....	110
APÊNDICE G-	Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio ionizado, potássio e paratormônio intacto. Os pacientes identificados pelos números entre 1 a 47 pertenciam ao grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) - São Paulo - 2011-2012.....	111
APÊNDICE H-	Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio ionizado, potássio e paratormônio intacto. Os pacientes identificados pelos números entre 48 e 72 pertenciam ao grupo controle (DRC sem cálculo) - São Paulo - 2011-2012.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

aC- antes de Cristo

Ca- cálcio total

Ca:creat_u- razão cálcio:creatinina urinária

Ca⁺⁺- cálcio iônico

Cau- cálcio urinário

CaOx- oxalato de cálcio

Creat - creatinina

DRC- doença renal crônica

DTUI- doença do trato urinário inferior

FEca- fração de excreção urinária de cálcio

HAS- hipertensão arterial sistêmica

HCO₃⁻ bicarbonato

HPTSR- hiperparatireoidismo secundário renal

IRIS- international renal interest society

K- potássio

NaCl - cloreto de sódio

P- fósforo

PAS- pressão arterial sistólica

PAM- pressão arterial média

PAD- pressão arterial diastólica

PTHi- paratormônio intacto

TUI- trato urinário inferior

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Esquema representativo da formação de cálculo - São Paulo - 2013....	26
Figura 2-	Esquema simplificado da litogênese de cálculos de CaOx - São Paulo - 2013.....	28
Figura 3-	Exame ultrassonográfico. Rim e ureter esquerdo - São Paulo - 2013....	34
Figura 4-	Cálculo removido por ureterolitotomia de emergência - São Paulo - 2013.....	34
Figura 5-	Desenho esquemático de um cálculo urinário. Corte longitudinal - São Paulo - 2013.....	36
Figura 6-	Seleção de pacientes do estudo.....	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
1.1	NEFROLITÍASE.....	24
1.2	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	37
1.3.	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	40
2	OBJETIVOS.....	41
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
3.1	ANIMAIS.....	44
3.2	METODOLOGIA	45
3.2.1	Colheita de amostras de sangue e urina.....	45
3.2.2	Avaliação de parâmetros laboratoriais.....	45
3.2.2.1	Dosagem de creatinina.....	46
3.2.2.2	Dosagem de fosfato inorgânico.....	46
3.2.2.3	Dosagem da fração ionizada do cálcio sérico.....	46
3.2.2.4	Dosagem de cálcio sérico total.....	46
3.2.2.5	Determinação do pH sanguíneo e da concentração plasmática de bicarbonato.....	47
3.2.2.6	Hemograma.....	47
3.2.2.7	Dosagem de paratormônio intacto (PTHi).....	47
3.2.2.8	Dosagem de potássio sérico.....	47
3.2.2.9	Produto da multiplicação entre o cálcio e fósforo.....	48
3.2.3.0	Análise físico química da urina.....	48
3.2.3.1	Cultura microbiológica da urina.....	48
3.2.3.2	Determinação da razão cálcio creatinina urinária.....	48
3.2.3.3	Fração de excreção urinária de cálcio.....	49
3.2.3.4	Aferição da pressão arterial.....	49
3.2.3.5	Avaliação ultrassonográfica do trato urinário.....	49

3.2.3.6	Avaliação do escore de condição corporal.....	49
3.2.3.7	Análise estatística.....	48
4	RESULTADOS.....	52
4.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	53
4.2	PERFIL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO.....	59
4.3	PERFIL URINÁRIO.....	65
4.4	PERFIL MORFOLÓGICO DOS RINS.....	70
5	DISCUSSÃO.....	74
6	CONCLUSÃO.....	90
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	92
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICES.....	102

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Dentre as enfermidades que acometem os felinos, a doença renal crônica (DRC) se destaca por apresentar altas taxas de incidência e prevalência. Ao contrário do que foi preconizado durante as décadas de oitenta e noventa, a DRC também passou a ser caracterizada com frequência em animais jovens. A esse evento associa-se o fato de que tal enfermidade não seja somente um atributo do processo natural de envelhecimento, reforçando a possibilidade de sua associação a outras causas, como por exemplo, a urolitíase. É comum a formação de cálculos em trato urinário inferior dos felinos (TUI), contudo, a ocorrência de nefrolitíase e ureterolitíase em gatos tornou-se crescente nos últimos anos.

Sabe-se que, a não estabilização de uma agressão primária aos rins é delineada por um declínio marcante e contínuo de suas atribuições. De fato, a perda de tecido renal funcional resulta em comprometimento de néfrons remanescentes e em inevitável insuficiência e falência renal futuras (POLZIN et al., 1989). Por esse motivo, releva-se a necessidade de investigação quanto à presença de doença renal ativa, passível de intervenção (RUBIN, 1997; HARDIE; KYLES, 2004). Dentre outros fatores que contribuem para sua evolução e cronicidade, destaca-se a ocorrência da nefrolitíase (RUBIN, 1997). Assim, é necessário ir além do diagnóstico de cálculo renal e ou ureteral. É importante intervir nos processos obstrutivos e nas infecções urinárias eventualmente presentes, como também identificar, tratar e prevenir os distúrbios metabólicos e outras alterações que podem estar associadas à sua ocorrência (GISSELMAN et al., 2009). A incidência de cálculos renais aumentou substancialmente nos últimos anos (LEKCHAROENSUK et al., 2005; FISCHER et al., 2009) em associação às altas taxas de recorrência. Aproximadamente 30 a 60% dos gatos formam novos cálculos após três anos do primeiro diagnóstico (KIRK; BARTGES, 2006; GISSELMAN et al., 2009; LITTLE, 2012).

1.1 NEFROLITÍASE

Há descrição de urolitíase desde os primórdios da humanidade, com a identificação de cálculos em múmias egípcias. O reconhecimento da composição

mineral do cálculo mais antigo, data de 4800 anos aC. O diagnóstico diferencial entre a litíase renal e vesical ocorreu pela primeira vez 500 anos aC, mas, somente no século XX, mais precisamente entre 1895 e 1977 houve evolução do conhecimento, das técnicas de diagnóstico por imagem, métodos cirúrgicos e tratamento médico direcionado (DOMINGOS; SERRA, 2004).

A nefrolitíase em gatos é um problema ainda mais recente. Seu aumento emergente nos últimos vinte anos (LEKCHAROENSUK et al., 2005) tem sido associado à prevalência de litíase por oxalato de cálcio (CaOx) (LING et al., 1998; HARDIE; KYLES, 2004; KYLES et al., 2005a; LEKCHAROENSUK et al., 2005; KIRK; BARTGES, 2006; CANNON et al., 2007; ROSS et al., 2007; LANGSTON et al., 2008 ; OSBORNE et al., 2008; ADAMS, 2013 no prelo¹), seguindo a tendência da litíase renal em pacientes humanos (OSBORNE et al., 2008; ZATZ, 2002).

A urolitíase ocorre como resultado da precipitação de íons calculogênicos em condições de supersaturação urinária (KIRK; BARTGES, 2006). A formação de cristais a partir de uma solução só é possível quando o produto de solubilidade de uma substância é excedido (HESSE; NEIGER, 2009). Assim, a supersaturação urinária com íons calculogênicos permite a precipitação de cristais (LING et al. 1998; TILLEY; SMITH, 2003a,b; KIRK; BARTGES, 2006), que não necessariamente resultam na formação de cálculo (NORSWORTHY, 2011). Quando os cristais formados são mantidos dentro do trato urinário servem como núcleos de agregação e crescimento originando os cálculos (KIRK; BARTGES, 2006) (Figura 1). Outros fatores influenciam na formação dos cálculos de CaOx. Eles ocorrem em situações de estase ou retenção urinária, como consequência de alterações subjacentes que promovem a precipitação de oxalato de cálcio na urina (KIRK; BARTGES, 2006) e ou desequilíbrio entre os promotores e inibidores da cristalização (KIRK; BARTGES, 2006; HESSE; NEIGER, 2009; NORSWORTHY, 2011).

A formação, dissolução e prevenção dos urólitos envolvem processos físico-químicos complexos (KIRK; BARTGES, 2006). A etiologia da urolitíase depende do tipo de urólito envolvido, entretanto, sabe-se que a densidade urinária elevada, infecções ascendentes do trato urinário inferior (TILLEY; SMITH, 2003a,b), pH urinário favorável (LING et al., 1998; FOSSUM, 2001), estase urinária e a presença de inibidores e promotores da cristalização, agregação e crescimento, assim como a

¹ ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013b. (no prelo)

presença de matriz orgânica e inorgânica, são fatores de risco para formação e crescimento dos cálculos (LING et al. 1998; FOSSUM, 2001; TILLEY; SMITH, 2003a,b; KIRK; BARTGES, 2006). No entanto, dentre os fatores litogênicos de maior preponderância, destaca-se a supersaturação urinária (PALM; WESTROPP, 2011).

FIGURA 1- Esquema representativo da formação de cálculos

Fonte: Adaptado de Kirk, C.A; Bartges, J.W. (2006)

Quanto mais concentrada a urina, maior saturação de cálcio e ácido oxálico e maior risco da formação de cristais. Sabe-se que, os gatos possuem habilidade de produzir urina concentrada. Grande parte dos gatos portadores de cálculo de CaOx possui densidade urinária superior a 1,040 (KIRK; BARTGES, 2006). Assim, a diluição da concentração urinária por meio do aumento substancial da ingestão hídrica é preconizada tanto em seres humanos quanto em gatos. O objetivo é alcançar a densidade urinária de 1,030 (KIRK; BARTGES, 2006) ou menos (KIRK; BARTGES, 2006 ; PALM; WESTROPP, 2011). A adição de sal (NaCl) à dieta para estimular a sede é contra indicada para pacientes com cálculo de CaOX por aumentar a fração de excreção urinária de cálcio (HOSTUTLER et al., 2005; KIRK; BARTGES, 2006), além de conferir maiores danos renais em gatos com a função renal limítrofe. A ingestão de dieta úmida é recomendada, pois, ao aumentar o volume urinário, ocorre diluição da urina (KIRK; BARTGES, 2006). O método de alimentação também pode ter participação na litogênese. Apesar da alimentação *Ad libitum*, com pequenas refeições durante o dia, evitar flutuações do pH urinário

ocasionado pela maré alcalina pós prandial, o pH urinário de gatos alimentados por esse método foi mais ácido do que os alimentados com uma única refeição da mesma dieta. A redução do risco nestes gatos pode estar associado ao maior pH urinário e ao menor risco de obesidade (KIRK; BARTGES, 2006). Foi descrito que gatos com sobrepeso são três vezes mais predispostos a terem cálculo de CaOx, assim como os gatos domiciliados “*indoor*”. As hipóteses para isso se associam a maior ingestão de minerais e tempo prolongado de retenção de urina, por esses gatos serem mais sedentários e se exercitarem menos (KIRK; BARTGES, 2006).

Em condições normais, o cálcio e o ácido oxálico não precipitam na urina formando cristais de CaOx. Isto é possível pelo fato da urina conter íons e proteínas que interagem ou formam complexos com o cálcio e ácido oxálico permitindo sua permanência na solução. Diante graus variados de instabilidade do cálcio e ácido oxálico (estado metaestável em que o produto de solubilidade é excedido) torna-se possível a formação de cristais. Quando a concentração de cálcio e ácido oxálico ultrapassa um limiar, a urina perde a capacidade de mantê-los em solução (PALM; WESTROPP, 2011). Com o aumento da saturação urinária ocorre redução dos fatores de proteção que também resultam na perda da estabilidade urinária e cristalização (KIRK; BARTGES, 2006). Desta forma, os cristais de CaOx começam a precipitar espontaneamente (PALM; WESTROPP, 2011). Quando os cristais não são excretados, podem se agregar e aumentar de tamanho, formando os cálculos (LING et al., 1998; PALM; WESTROPP, 2011).

Os inibidores da formação de cálculos também são necessários para evitar a sua formação. Sabe-se que a presença de citrato na urina é benéfica por seu efeito quelante de cálcio, reduzindo a precipitação de sais de cálcio, como também inibindo a agregação de cristais formados (REBELO; MELLO, 1999). Na verdade, o citrato constitui o principal inibidor da cristalização. Similarmente ao magnésio e ao pirofosfato, forma um sal solúvel com o cálcio e o ácido oxálico, reduzindo a disponibilidade dos mesmos para precipitação (KIRK; BARTGES, 2006). Dietas restritas em magnésio também tem sido associadas com a formação de cálculos de CaOx, visto que, o magnésio forma complexos com o oxalato, reduzindo sua ligação com o cálcio iônico (HOSTUTLER et al., 2005; GISSELMAN et al., 2009). A restrição de fósforo é contra indicada por resultar em maior absorção intestinal de cálcio e em hipercalcúria (HOSTUTLER et al., 2005). A glicoproteína de Tam Horsfall e a nefrocalcina também inibem a cristalização ao interferir na habilidade do cálcio de se

combinar com o ácido oxálico, minimizando assim, a formação de cristais e posterior agregação e crescimento (KIRK; BARTGES, 2006). Os glicosaminoglicanos correlacionam-se à inibição da formação de CaOx em seres humanos, mas ainda não se sabe o exato mecanismo de ação em animais (GISSELMAN et al., 2009).

Assim, alterações entre o balanço de substâncias calculogênicas (cálcio, oxalato) e inibidores da cristalização são associadas ao início e crescimento dos cálculos de CaOx (LEKCHAROENSUK et al., 2005; NORSWORTHY, 2011; ZAID et al., 2011) (Figura 2). Na nefrolitíase, estas partículas podem alojar-se na pelve renal e no ducto coletor, embora possam se deslocar para os ureteres (ureterólitos) (TILLEY; SMITH, 2003a).

Figura 2 - Esquema simplificado da litogênese de cálculos de CaOx

Fonte: Pimenta, M.M.; Reche Jr, A. (2013)

Estudos epidemiológicos possibilitaram a identificação e associação de fatores genéticos, ambientais, nutricionais (KIRK; BARTGES, 2006) e metabólicos (GISSELMAN et al., 2009) ao desenvolvimento dos cálculos de CaOx. Contudo, tais associações não refletem simplesmente um cenário de causa ou efeito. Pelo fato da urolitíase não constituir uma doença primária e ser resultante de alterações subjacentes, a identificação de fatores de risco podem ou não se referir à causa (KIRK; BARTGES, 2006).

Durante mais de duas décadas e meia (1981-2007), 94.778 urólitos felinos foram analisados pelo *Minnesota Urolith Center - University of Minnesota*, EUA , contribuindo para a epidemiologia da urolitíase em TUI. As formações mais

prevalentes foram as de oxalato de cálcio e de estruvita. Porém, durante o período de estudo a maior ocorrência entre um e outro tipo de cálculo correlacionou-se ao tipo de dieta recebida pelo paciente e sua capacidade de alcalinização e acidificação urinária (LANGSTON et al., 2008; OSBORNE et al., 2008). Até a década de 90 os cálculos de estruvita eram os mais prevalentes. A partir deste período, a incidência dos cálculos de CaOx começou a aumentar progressivamente, se tornando a composição mineral mais comum de urólitos de origem renal em gatos (LING et al., 1998; HARDIE; KYLES, 2004; CANNON et al., 2007; ROSS et al., 2007; LANGSTON et al., 2008). A mudança na composição mineral dos cálculos coincidiu com as alterações das formulações nutricionais pelas indústrias de alimento *pet* cuja preocupação era de reduzir a ocorrência dos cálculos de estruvita (KIRK; BARTGES, 2006; PALM; WESTROPP, 2011). No entanto, o maior potencial de acidificação urinária, responsável pela dissolução dos cristais de estruvita na urina, constitui fator de risco para a formação de cálculo de CaOx (PALM; WESTROPP, 2011).

A acidúria, i.e. pH urinário menor que 6,2 é considerado um fator predisponente devido a sua associação com a hipercalcúria (KIRK; BARTGES, 2006). Em cães e pacientes humanos a excessiva excreção de cálcio é comumente relacionada à hiperabsorção gastroentérica e à deficiência de reabsorção tubular renal. Em gatos, o consumo de dietas com acidificantes urinários, tais como o cloreto de amônio tem sido relacionado à maior excreção urinária de cálcio (KIRK; BARTGES, 2006 ; ROBINSON et al., 2008).

A acidose metabólica promove hipercalcúria pelo mesmo mecanismo da acidificação urinária dietética, ou seja, por induzir reabsorção óssea de cálcio, aumentando a concentração de cálcio iônico no sangue e a fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca}), além de reduzir sua habilidade de reabsorção tubular renal (TILLEY, 2003b; KIRK; BARTGES, 2006; PALM; WESTROPP, 2011; LITTLE, 2012). Além disso, a urina ácida altera a função e concentração de alguns inibidores da cristalização, como, por exemplo, a concentração de citrato urinário (TILLEY, 2003a; KIRK; BARTGES, 2006), que diminui devido a uma maior reabsorção no túbulo contornado proximal induzida pelo baixo pH urinário. A urina ácida também prejudica a ação inibitória da glicoproteína de Tam Horsfall e da nefrocalcina. Alguns fármacos e suplementos também podem acidificar a urina. Independente de a acidúria ser

proveniente da dieta ou da administração de fármacos, há um risco de formar cálculo cinco a vinte vezes maior nestes pacientes (KIRK; BARTGES, 2006).

Dentre os fatores metabólicos que influenciam a formação de cálculos de CaOx, a hipercalcemia está presente em aproximadamente 35% dos casos (McCLAIN et al., 1999). A homeostase do cálcio é alcançada por meio da ação do paratormônio (PTH) e do colecalciferol (1,25 dihidroxicolecalciferol - forma ativa da vitamina D). A diminuição da concentração do cálcio ionizado constitui estímulo para maior atividade do PTH e do colecalciferol resultando em mobilização de cálcio ósseo, hiperabsorção intestinal de cálcio e maior reabsorção de cálcio nos túbulos renais. Se por alguma razão a reabsorção renal estiver comprometida, haverá como consequência a hipercalciúria. Quaisquer fatores que alterem a atividade desses dois hormônios em qualquer nível, altera o metabolismo, absorção e excreção de cálcio (KIRK; BARTGES, 2006). Neste contexto é importante considerar a ocorrência do hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) (TILLEY, 2003b).

O HPTSR, encontrado a partir do estágio II da DRC (KIDDER; CHEW, 2009; GIOVANINNI et al., 2013) caracteriza-se inicialmente pela diminuição da produção de colecalciferol pelos rins e pela consequente redução da absorção de cálcio intestinal, assim como pela elevação dos níveis séricos de fosfato inorgânico. Dado esse gatilho, as glândulas da paratireóide são estimuladas a secretar PTH com a finalidade de diminuir a excreção urinária de cálcio, e antagonicamente, estimular a excreção de fósforo. Como tentativa de equilibrar a relação entre esses dois íons, o PTH também realiza a mobilização de cálcio dos tecidos ósseos, tendo como consequências danos renais subsequentes, representados, por exemplo, pela mineralização de néfrons remanescentes, e pela possível formação de cálculos renais (POLZIN et al., 1989; KRUEGER; OSBORNE, 1995; POLZIN; OSBORNE, 1997; BARBER; ELLIOT, 1998; ZATZ, 2002).

Os cálculos de CaOx também estão associados à hiperoxalúria e à ingestão de dieta com excesso de cálcio e fósforo. É possível, sua formação a partir de coágulos sanguíneos mineralizados com fosfato de cálcio, secundariamente à hematúria renal crônica e à acidose tubular renal (TILLEY, 2003a; KIRK; BARTGES, 2006) e proteína (GONZALES et al., 2003; KIRK; BARTGES, 2006).

O ácido oxálico é um precursor de oxalato e constitui produto final do metabolismo endógeno de algumas substâncias, tais quais o ácido ascórbico (vitamina C) e alguns aminoácidos, como, por exemplo, a glicina (KIRK; BARTGES,

2006; FORRESTER; ROUDEBUSH, 2007) e serina derivadas da dieta. Ele forma sais solúveis com íons sódio e potássio e relativamente insolúveis com íons cálcio. Assim, qualquer aumento na concentração de ácido oxálico poderá promover a formação de CaOx (KIRK; BARTGES, 2006). A hiperoxalúria também pode decorrer de anomalias genéticas (HEIENE et al. (2009) e foi observada experimentalmente em associação à deficiência de bactérias degradadoras de oxalato KIRK; BARTGES, 2006; ROBINSON et al., 2008) e à deficiência de vitamina B6 em gatos filhotes (GERSHOFF et al., 1959; KIRK; BARTGES, 2006; ROBINSON et al., 2008). Contudo, o diagnóstico de hiperoxalúria primária, decorrente de anormalidades genéticas responsáveis pelo acúmulo de glioxalato, um precursor de oxalato, foi excluído em 11/11 gatos da raça Ragdoll testados no estudo de Heiene et al. (2009).

O diagnóstico dos cálculos de origem renal (nefrólitos e ureterólitos) requer avaliação de possíveis consequências e complicações, da investigação da composição mineral e da presença de causas subjacentes. Para triagem do comprometimento secundário à obstrução e da existência de fatores predisponentes para litogênese, como por exemplo doença renal ou hipercalcemia (KIRK; BARTGES, 2006), é necessário a obtenção de um histórico detalhado e de um exame físico completo, em associação a realização de exames laboratoriais e exames de imagem (KIRK; BARTGES, 2006). A avaliação de pacientes portadores de nefrólitos e ou ureterólitos deve incluir a mensuração da pressão arterial, como também a realização de exames de imagem, contagem de células sanguíneas, exame de urina e cultura urinária (RUBIN, 1997; FOSSUM, 2001; LITTLE, 2012; ADAMS, 2013 no prelo)². A identificação de cristais e alterações de pH urinário podem predizer a composição mineral do cálculo (ADAMS, 2007), mas, ainda permanece necessário sua análise quantitativa (PALM; WESTROPP, 2011). Os exames de sangue podem indicar anormalidades sistêmicas que possam contribuir para formação do cálculo. Pode-se encontrar leucograma inflamatório em associação à pielonefrite, especialmente em associação à obstrução ureteral. A azotemia se desenvolve diante doença renal bilateral ou em processos obstrutivos. A hipercalcemia é um fator predisponente, ocasionalmente encontrado em

² ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013b. (no prelo)

associação a cálculos de CaOX (ADAMS, 2013)³. Desta forma, ao pesquisar hipercalcemia, também é recomendado avaliar as concentrações sanguíneas de cálcio total, cálcio iônico e PTHi (LITTLE, 2012).

Os nefrólitos podem ser considerados inativos quando não causam complicações como infecção ou obstrução (CANNON et al., 2007). De fato, muitos pacientes são assintomáticos (RUBIN, 1997; TILLEY; SMITH, 2003a; ADAMS, 2007; LANGSTON et al., 2008; NORSWORTHY, 2011; LITTLE, 2012) e os nefrólitos e ureterólitos são diagnosticados de forma acidental (TILLEY; SMITH, 2003a; ADAMS, 2007). As manifestações clínicas quando presentes são inespecíficas, como vômito, redução de apetite, letargia e perda de peso (HARDIE; KYLES, 2004; ZAID et al., 2011). Incomumente ocorre hematúria crônica ou recorrente originada nos rins (RUBIN, 1997; NORSWORTHY, 2011). Dependendo da habilidade do proprietário é possível perceber alterações de comportamento, excesso de higienização na região dorso lombar e presença de dor, permitindo maior precocidade do diagnóstico (FISCHER, 2006; LITTLE, 2012).

Os urólitos podem causar obstrução, independente da sua localização (CANNON et al., 2007; NORSWORTHY, 2011), provocando disúria (NORSWORTHY, 2011), estrangúria, polaciúria, hematúria e dor abdominal (HARDIE; KYLES, 2004). Além disso, eles predispõem à ocorrência de pielonefrite, lesão compressiva do parênquima renal (TILLEY; SMITH, 2003a,b; ADAMS, 2013 no prelo)⁴, doença renal progressiva (CANNON et al., 2007; ADAMS, 2013 no prelo)⁵ e morte (CANNON et al., 2007). Outras complicações associadas à sua ocorrência são hidronefrose, infecção recorrente do trato urinário e doença renal crônica (DRC) (TILLEY; SMITH, 2003; ADAMS, 2013 no prelo)⁶. A DRC secundária à pielonefrite ascendente é uma possível sequela em longo prazo dos processos inflamatórios do trato urinário inferior e de processos obstrutivos crônicos, especialmente quando ocorrerem repetidas cateterizações uretrais (RUBIN, 1997; LING et al., 1998).

^{3,4,5,6} ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013. (no prelo)

Os cálculos de CaOx constituem atualmente a maior causa de obstrução ureteral em felinos (FISCHER, 2006; ZAID et al., 2011). Sabe-se que, a obstrução ureteral tem como consequência a restrição do fluxo urinário, podendo resultar em alterações estruturais nos rins e ou ureteres (HARDIE; KYLES, 2004; ZAID et al., 2011). Mesmo na presença de obstrução ureteral unilateral o quadro pode ser grave, principalmente se houver infecção concomitante e evolução para pielonefrite e septicemia (RUBIN, 1997). A uremia pode ocorrer como consequência de obstrução bilateral aguda ou lesão renal progressiva, mas ainda assim é possível encontrar animais assintomáticos (ADAMS, 2013 no prelo)⁷. Lesões ureterais decorrentes de inflamação, mineralização, fibrose e estenose também podem evoluir para obstrução parcial ou total (FISCHER, 2009). Muitos gatos com uremia aguda, resultante de obstrução ureteral, possuem a síndrome do rim grande e do rim pequeno, em que o rim atrofiado se torna afuncional em decorrência da fibrose ocasionada pelo processo obstrutivo. Mas, há possibilidade dos gatos permanecerem assintomáticos até desenvolverem crise urêmica decorrente da obstrução do rim contralateral (hipertrofiado) (ADAMS, 2013)⁸. No entanto, esse aumento de volume renal pode estar associado não somente à hipertrofia compensatória como também à hidronefrose ou em associação aos dois fatores. Pacientes portadores de ureterólitos podem encontrar-se anúricos, oligúricos, poliúricos ou apresentar micção normal, dependendo da gravidade da obstrução ureteral (ADAMS, 2007). Kyles et al. (2005a) encontraram a partir de um estudo retrospectivo, sintomas compatíveis à DTUI (disúria e polaciúria) em 9% dos gatos acometidos por obstrução ureteral.

Os cálculos radiopacos, como os de CaOx são facilmente identificados por exame radiográfico (ADAMS, 2007; NORSWORTHY, 2011), enquanto que os cálculos radioluscentes ou menores que 2mm de diâmetro requerem, comumente, contraste radiográfico ou avaliação ultrassonográfica (RUBIN, 1997; HARDIE; KYLES, 2004; NORSWORTHY, 2011). Cálculos renais ou ureterais produzem focos hiperecóticos intensos, com formação de sombra acústica diante o exame ultrassonográfico. É importante trabalhar com transdutores de alta frequência, de 7 a 10MHz, e incidir o feixe sonoro perpendicular ao cálculo, para obtenção máxima do sombreamento (SILVA et al., 2008). O exame ultrassonográfico confere vantagens

^{7,8} ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013b. (no prelo)

adicionais ao permitir a visualização de sedimentos urinários (PALM; WESTROPP, 2011), bem como a avaliação do grau de dilatação da pelve renal e dilatação ureteral quando presentes (FOSSUM, 2001; FISCHER, 2006; WALDRON, 2011b), mesmo que em estágios iniciais (HARDIE; KYLES, 2004; FISCHER, 2006) (Figura 3).

Figura 3- Exame ultrassonográfico - Rim e ureter esquerdo de uma gata persa de 3 anos de idade - São Paulo – 2013

Fonte: Freitas, M. F.; Pimenta, M.M. (2012)

Nota-se, em rim esquerdo, estrutura arredondada, hiperecogênica de 0,50 cm de diâmetro, sugerindo litíase, e, dilatação em pelve, comprimindo a região medular (A). Em ureter esquerdo, observa-se presença de dilatação (0,62cm) (B), cranialmente à presença de uma estrutura arredondada, hiperecogênica, medindo aproximadamente 0,31 cm de diâmetro, sugerindo cálculo ureteral (C).

Figura 4- Cálculo removido por ureterolitotomia de emergência - São Paulo - 2013

Fonte: Reche Jr, A.; Pimenta, M.M (2012)

Independente da composição mineral, a confirmação da presença, tamanho e número de nefrólitos e ureterólitos podem exigir, além do exame ultrassonográfico, da realização de urografia excretora. Contudo, pacientes com uremia moderada a grave, decorrentes de obstrução ureteral apresentam limitação de excreção do contraste utilizado na urografia excretora e assim, a pielografia anterógrada, via nefropielocentese é uma alternativa para identificar a causa da obstrução ureteral (ADAMS, 2007; NORSWORTHY, 2011; WALDRON, 2011b). Outra possibilidade para confirmar a presença de ureterólitos é a tomografia computadorizada (FISCHER, 2006; PALM; WESTROPP, 2011; ADAMS, 2013 no prelo)⁹, antes e após administração de contraste (ADAMS, 2013 no prelo)¹⁰. De toda forma, deve-se monitorar o paciente por meio de exames de imagem a cada três a seis meses, ou de acordo com a necessidade, avaliada durante o exame clínico (KIRK; BARTGES, 2006). É importante considerar a possibilidade de migração retrógrada do cálculo, do ureter para a pelve renal, principalmente diante a necessidade de cirurgia (DALBY et al., 2006).

O principal aspecto a ser considerado durante o planejamento preventivo dos cálculos é a determinação da sua composição mineral (FOSSUM, 2001; LANGSTON et al., 2008; LITTLE, 2012). A análise quantitativa é a de escolha, por fornecer a porcentagem relativa de cada tipo de mineral presente (LANGSTON et al., 2008). Desta forma também é possível determinar a composição do centro do urólito (Figura 5), ou seja, da substância que originou sua formação (KIRK; BARTGES, 2006; NORSWORTHY, 2011).

As estratégias de tratamento e prevenção dependem da definição da composição mineral (KIRK; BARTGES, 2006). A simples presença do nefrólito não tem indicação de remoção cirúrgica (RUBIN, 1997; NORSWORTHY, 2011; WALDRON, 2011a). A menos que os cálculos resultem em obstrução completa das vias de passagem, deve-se realizar somente acompanhamento clínico do animal (NORSWORTHY, 2011), em conjunto com a realização de medidas preventivas, já que a dissolução terapêutica não é possível em cálculos de CaOx (HOSTUTLER et al., 2005; NORSWORTHY, 2011; WALDRON, 2011a). Diante de uma obstrução ureteral completa é imperativo a remoção cirúrgica do cálculo em caráter

^{9,10} ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013b. (no prelo)

emergencial, pois, as consequências hemodinâmicas e eletrolíticas são semelhantes as da obstrução uretral (FOSSUM, 2001; NORSWORTHY, 2011).

Figura 5- Desenho esquemático de um cálculo urinário. Corte longitudinal – São Paulo - 2013

Fonte: Adaptado de More, Andrew (2010).

Nota-se presença de camadas que podem se diferir em sua composição mineral.

Embora a avaliação quantitativa seja necessária para retratar a situação real, é possível prever a composição mineral do cálculo baseado na observação de cristalúria, pH urinário (PALM; WESTROPP, 2011), aparência radiográfica e ultrassonográfica, e provas bioquímicas (ARONSON, 2006). Idealmente, a urina deve ser avaliada dentro de 60 minutos após a coleta por cistocentese, para minimizar os efeitos decorrentes do tempo e temperatura (PALM; WESTROPP, 2011). A interpretação do sedimento urinário na presença de bactérias deve ser realizada com cautela devido à possibilidade de ocorrência de movimento browniano durante a quebra de produtos celulares e assim levar a falsa leitura de microorganismos. Por esta razão, a cultura urinária é sempre recomendada (NORSWORTHY, 2011). O exame do paciente com nefrolitíase exige uma estimativa de sua função renal, fundamental para avaliar um possível dano causado pelo próprio cálculo ou por infecções, ou mesmo a presença de doenças renais primárias (ZATZ, 2002).

Diante a impossibilidade de dissolução, medidas preventivas em associação a tratamentos farmacológicos conservadores ou procedimentos cirúrgicos são as únicas opções. O objetivo é prevenir novas formações, evitar o crescimento dos cálculos presentes e evitar a ocorrência de complicações e progressão das lesões já instaladas. A redução da densidade urinária, como tentativa de diminuir o risco de agregação, nucleação e crescimento dos cristais por meio da estimulação da

ingestão hídrica é a medida isolada mais eficaz (NORSWORTHY, 2011). Os cristais de CaOx não são solúveis em uma larga escala de pH e por esse motivo o insucesso em prevenir estes cálculos com dieta ou alcalinizantes urinários (NORSWORTHY, 2011). Desta forma, os protocolos nutricionais são considerados para minimizar a recorrência dos cálculos de CaOx e prevenir o crescimento das formações que se encontram presentes no trato urinário (KIRK; BARTGES, 2006). No estudo de Forrester e Roudebush (2007), a hipercalciúria foi uma anormalidade consistentemente encontrada em gatos formadores de urólitos de CaOx submetidos à dieta habitual. O grupo de gatos tratados com dieta de prevenção apresentaram menor proporção de atividade dos produtos urinários tais quais o CaOx de forma significativa, resultando em menor supersaturação relativa.

Estima-se que, pelo menos 30% dos gatos irão apresentar recidiva dentro de dois anos, caso os protocolos de prevenção não sejam instituídos (KIRK; BARTGES, 2006). Sessenta por cento dos gatos podem desenvolver novos cálculos até o terceiro ano a contar do diagnóstico inicial (GISSELMAN et al., 2009). A dieta de prevenção deve conferir redução da concentração de cálcio e oxalato, promover alta concentração e atividade dos inibidores de cristalização na urina, reduzir a acidificação urinária e promover a diluição urinária (KIRK; BARTGES, 2006).

1.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

O termo doença renal crônica (DRC) refere às anormalidades estruturais e ou funcionais de um ou ambos os rins (FORRESTER; ROUDEBUSH, 2009), representadas pela incapacidade em realizar qualquer uma de suas atividades normais, seja ela excretora, regulatória ou endócrina (BARBER, 2006; LULICH et al. 2006; FORRESTER; ROUDEBUSH, 2009). Vários fatores estão associados à ocorrência da DRC, mas, independente da sua etiologia, a DRC merece grande relevância por resultar em lesões renais progressivas (POLZIN; OSBORNE, 1995). O organismo desenvolve mecanismos compensatórios como tentativa de manter a integridade funcional dos néfrons remanescentes. Portanto, os fenômenos envolvidos no controle da homeostase renal podem ter como consequências o desenvolvimento de hipertensão arterial, hipertrofia renal, elevação do consumo

renal de oxigênio, aumento da amoniogênese renal e alteração do metabolismo de fosfato (POLZIN et al., 1989).

A hiperfosfatemia resultante da redução da taxa de filtração glomerular é responsável por induzir o quadro de hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR), constituindo um estímulo para secreção de paratormônio (PTH) (POLZIN; OSBORNI, 1997; KIDDER; CHEW, 2009). Por sua vez, o PTH induz reabsorção óssea de cálcio, sendo responsável por alterar suas concentrações séricas, mensuradas idealmente pela forma ionizada (FELDMAN, 1995; BARBER, 2004; SCHENCK; CHEW, 2008; SCHENCK; CHEW, 2010). Com as alterações no metabolismo de cálcio, pode haver, além de desmineralização óssea, a mineralização de tecidos moles, inclusive o renal, caracterizada por maior valor do produto de multiplicação entre o cálcio e o fósforo ($Ca \times P$) e pela perda adicional de néfrons (BARBER; ELLIOT, 1998; KRUEGER; OSBORNE, 1995; POLZIN; OSBORNE, 1997; LITTLE, 2012). Uma consideração importante a ser realizada refere à ocorrência precoce do HPTSR em pacientes normofosfatêmicos e não azotêmicos (JONATHAN, 2009; KIDDER; CHEW, 2009). Sendo assim, a concentração de fosfato isoladamente, não representa, com precisão uma condição de HPTSR (JONATHAN, 2009), sendo necessária à mensuração plasmática de PTHi (JONATHAN, 2009), ou até mesmo a investigação por meio de marcadores ainda mais precoces, como o FGF 23 - *fibroblast growth factor 23* (FINCH et al., 2013; GEDDES et al., 2013).

Em grande parte dos gatos ocorre anemia progressiva cuja magnitude correlaciona-se ao grau de comprometimento renal (POLZIN et al., 1997; RUBIN, 1997). A acidose metabólica também é comumente encontrada, podendo ser associada em até 80% dos casos (BARBER; ELLIOT, 1998). Pode-se observar diminuição do tamanho dos rins e alterações no exame ultrassonográfico, caracterizadas pela hiperecogenicidade do parênquima renal e pela perda da relação fisiológica córtico-medular (POLZIN et al., 1997; RUBIN, 1997), devendo-se avaliar também a forma, localização, consistência e número de rins (JUNG, 2008).

Ademais, a DRC induz a ocorrência de hipopotassemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia (POLZIN et al., 1997; RUBIN, 1997; BARBER, 2004), hiperamilasemia, proteinúria e infecção do trato urinário, devendo esses aspectos serem avaliados (POLZIN et al., 1997; RUBIN, 1997).

A elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina (azotemia) delimita o início das manifestações clínicas ocasionadas pela DRC (TILLEY; SMITH, 2003a,b; BARBER, 2006; LULICH et al., 2006; NELSON et al., 2006). A alteração da concentração de creatinina em pacientes normohidratados e desprovidos de caquexia é o principal parâmetro utilizado para a classificação da DRC, segundo os critérios propostos pela IRIS - *International Renal Interest Society* (Apêndice C). A progressão da doença é caracterizada em quatro estágios, de acordo com a concentração sérica de creatinina e em seguida subestadiada pela ocorrência de proteinúria e risco de hipertensão arterial sistêmica (LULICH et al. 2006; FORRESTER; ROUDEBUSH, 2009) e de sua associação à ocorrência de lesão em órgãos alvo (rins, olhos, coração e cérebro) (IRIS, 2009). Os pacientes são classificados como hipertensos quando a pressão arterial sistólica encontra-se superior a 160mmHg, após múltiplas determinações, em ambiente calmo. Neste momento, os gatos recebem a classificação de risco moderado e devem ser monitorizados após dois meses, enquanto que, os pacientes com risco elevado, i.e. PAS $\geq$ 180mmHg, devem ser reavaliados em uma a duas semanas. No entanto, quando presentes lesões em órgãos alvo, a demonstração da persistência de hipertensão torna-se desnecessária e o tratamento é instituído obrigatoriamente (RUBIN, 1997; IRIS, 2009). Já o risco mínimo é designado àqueles cujos valores de pressão estão situados entre 150mmHg e 159mmHg. Para considerar que o paciente encontra-se em risco reduzido de hipertensão é necessário que a PAS esteja menor que 150 mmHg (IRIS, 2009) (Apêndice D).

A DRC é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade em gatos (POLZIN; OSBORNE, 2005). Sua prevalência sofre constantes alterações, elevando-se com o passar dos anos (BARBER, 2006; LULICH et al. 2006; ROSS et al. 2007). De forma semelhante, a incidência de litíase renal (pelve renal e ureteres) também se tornou crescente (HARDIE; KYLES, 2004; ROSS et al. 2007; ROSS et al., 2007; LANGSTON et al. 2008). Ainda não foi estabelecido qual a verdadeira associação entre o desenvolvimento da DRC e a formação de urólitos. Todavia, a urolitíase pode se tratar de uma causa ou consequência da DRC (ROSS et al., 2007; RULE et al., 2009). Até que se prove o contrário, deve-se considerar a possibilidade de nefrolitíase em qualquer paciente com DRC (TILLEY; SMITH, 2003a,b).

É importante ressaltar que, a abordagem precoce do paciente é necessária e tem por objetivo evitar a progressão da doença e a propagação dos efeitos deletérios que se desenvolvem sistemicamente.

1.3 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Existem poucos estudos sobre a epidemiologia da nefrolitíase em gatos, contudo, releva-se o fato de que a sua ocorrência tem acontecido de forma progressiva e insidiosa. Sabendo-se que os cálculos de oxalato de cálcio (CaOx), localizados em rins e ureteres se tornaram os mais prevalentes e diante a impossibilidade de dissolução, o prognóstico dos pacientes é no mínimo reservado, principalmente se houver migração para os ureteres seguida de obstrução. Há risco de lesão progressiva do parênquima renal e da ocorrência de insuficiência renal, seguida de falência do órgão e morte do animal.

Ainda não se sabe, com precisão, qual a correlação entre a nefrolitíase e a DRC, se cada uma dessas doenças representa causa ou consequência uma da outra, ou ainda se as duas condições se desenvolvem de forma independente como reflexo de uma causa comum. Independente disso, o reconhecimento precoce das duas condições é a única possibilidade de evitar a progressão da DRC e a ocorrência de lesões renais irreversíveis.

A alta incidência e prevalência de urolitíase em felinos requer a realização de estudos que possam identificar os mecanismos de formação dos cálculos urinários e os distúrbios que conduzem a esse processo. A avaliação da ocorrência de cálculos renais de forma concomitante à DRC poderá prover subsídios para o estabelecimento de novos programas de prevenção, já que a nefrolitíase constitui uma doença potencialmente grave e de difícil intervenção. Entender a etiopatogenia da doença e interpretar os achados epidemiológicos também são necessários para direcionar os cuidados e minimizar os riscos de recidiva.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- Verificar a ocorrência de nefrolitíase e ou ureterolitíase em gatos com doença renal crônica;
- Prover dados acerca da epidemiologia da nefrolitíase em felinos;
- Avaliar o perfil laboratorial de gatos com DRC e a presença concomitante de cálculos de origem renal.

MATERIAIS
E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram incluídos no estudo 72 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo-FMVZ/USP no período entre fevereiro de 2011 e outubro de 2012. Como critério de inclusão utilizou-se animais diagnosticados com DRC segundo o estadiamento IRIS - *International Renal Interest Society*, submetidos posteriormente ao exame ultrassonográfico para avaliação da presença de cálculos renais e ou ureterais.

Para fins comparativos e avaliação das variáveis relacionadas aos cálculos urinários, os gatos com DRC foram divididos em dois grupos, o primeiro composto por gatos com DRC e a presença de nefrolitíase e ou ureterolitíase (grupo de estudo), e o segundo por gatos com DRC e sem evidências de nefrolitíase e ou ureterolitíase (grupo controle). Dados obtidos a partir de um terceiro grupo, isento de DRC e de cálculo, foram compilados de forma complementar à pesquisa.

A seleção dos participantes ocorreu da seguinte forma (Figura 6):

Figura 6- Seleção de pacientes do estudo – São Paulo - 2013

Fonte: Pimenta, M.M.; Reche Jr, A.

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Colheita de amostras de sangue e urina

Colheu-se de todos os pacientes, no período da manhã, uma amostra de 10mL de sangue por punção venosa da veia jugular, após jejum alimentar de oito horas. Desta amostra 1mL foi destinado à hemogasometria venosa, em condições de anaerobiose, em seringa plástica da marca Sarsted®, específica a este fim, para determinação do pH sanguíneo, bicarbonato (HCO_3^-) e cálcio iônico (Ca^{++}). A temperatura retal de cada gato foi mensurada para ajustes no processamento do exame. O restante da amostra foi fracionado em três tubos de ensaio, dos quais dois eram isentos de íons. Um desses dois tubos foi centrifugado a 4°C , 3000 rpm, durante dez minutos, e o soro obtido congelado a -70°C para posterior mensuração do paratormônio intacto sérico (PTHi). Centrifugou-se o segundo tubo de ensaio em temperatura ambiente e o soro obtido foi encaminhado para as determinações de creatinina, fosfato inorgânico, cálcio total e potássio no laboratório do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - HOVET/USP. O terceiro tubo de ensaio, desta vez com EDTA foi destinado à amostra de sangue para realização de hemograma em conjunto com esfregaço sanguíneo para leitura manual, neste mesmo laboratório.

Os gatos também foram submetidos à cistocentese monitorada por ultrassonografia, onde 10mL de urina foi colhida e dividida em três alíquotas para realização das análises físico-química, microbiológica, e para a obtenção da fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca}) e da razão cálcio:creatinina urinária ($\text{Ca}:\text{creat}_u$).

3.2.2 Avaliação de parâmetros laboratoriais

Os gatos, de ambos os grupos, foram avaliados por meio dos seguintes exames:

3.2.2.1 Dosagem de creatinina

Mensuração realizada em aparelho bioquímico automatizado da marca Labtest®, modelo Labmax 240, utilizando-se o kit da marca Labtest®, referência 96-300 por metodologia colorimétrica picrato alcalino, descrita por LUSTGARTEN e WENK em 1972.

3.2.2.2 Dosagem de fosfato inorgânico (P)

Método enzimático colorimétrico, utilizando-se ensaio comercial em analisador automático da marca Labtest®, modelo Labmax 240 (BERTI et al., 1987).

3.2.2.3 Dosagem da fração ionizada do cálcio sérico (Ca^{++})

Método do eletrodo íon seletivo em analisador automático de eletrólitos (OMNI C, COBAS B 121 - Roche®) (CHEW; MEUTEN, 1982).

3.2.2.4 Dosagem de cálcio sérico total (Ca)

Método colorimétrico, utilizando-se ensaio comercial em analisador automático marca Labtest®, modelo Labmax 240, utilizando-se o kit de cálcio da marca Biosystems®, referência 11570 e a metodologia colorimétrica arsenazo III (SARKAR; CHAUHAN, 1967).

3.2.2.5 Determinação do pH sanguíneo e da concentração plasmática de bicarbonato (HCO_3^-)

Realizada pela técnica de hemogasometria utilizando-se analisador automático (OMNI C, COBAS B 121 - Roche®).

3.2.2.6 Hemograma

A contagem de células sanguíneas e seus parâmetros (contagem de hemácias, leucócitos e de plaquetas) foram efetuados em equipamento automático, para uso veterinário, da marca Horiba ABX®, modelo ABC Vet. Os esfregaços de sangue para contagem diferencial de leucócitos totais foram confeccionados no momento da colheita das amostras e corados pela técnica de Rosenfeld. A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada por microscopia de luz do esfregaço sanguíneo, conforme rotina do Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica - Hospital Veterinário da FMVZ/USP.

3.2.2.7 Dosagem de paratormônio intacto (PTHi)

Dosagem hormonal pela técnica de radioimunoensaio (*Michigan State University Endocrinology Laboratory*).

3.2.2.8 Dosagem de potássio sérico (K)

Mensuração por hemogasometria venosa, utilizando-se analisador automático (OMNI C, COBAS B 121 - Roche®).

3.2.2.9. Produto da multiplicação entre o cálcio e fósforo ($\text{Ca} \times \text{P}$)

O valor foi obtido a partir da concentração sérica do cálcio sérico total (mg/dL) que foi multiplicado pelo valor da concentração sérica do fosfato inorgânico sérico (mg/dL) de todos os gatos.

3.2.3 Análise físico química da urina

Para análise físico-química da urina foram utilizadas fitas reagentes Combur Test (Roche®). A densidade urinária foi mensurada por refratometria. Após prévia centrifugação, o sedimento urinário foi analisado em microscopia óptica.

3.2.3.1 Cultura microbiológica da urina

O material coletado foi semeado em placas com cultivo de aeróbios (meio ágar sangue e mac conkey) e incubados a $35^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 a 48 horas. Após o tempo de incubação as placas foram examinadas observando-se o crescimento das colônias. Em seguida, procedeu-se a coloração de gram para isolamento das colônias gram positivas e gram negativas. Após a identificação e quantificação dos agentes microbiológicos isolados, foi realizado o antibiograma.

3.2.3.2 Determinação da razão cálcio creatinina urinária ($\text{Ca}:\text{creat}_u$)

A razão cálcio: creatinina urinária foi determinada pela divisão da concentração do cálcio urinário (mg/dL) pela concentração de creatinina urinária (mg/dL). As análises de cálcio e de creatinina urinária foram realizadas em aparelho bioquímico automatizado da marca Labtest®, modelo Labmax 240, utilizando o kit de cálcio da marca Biosystems, referência 11570, utilizando-se a metodologia

colorimétrica, arsenazo III, e para a creatinina urinária utilizamos o kit da marca Labtest, referência 96-300, por meio da metodologia colorimétrica picrato alcalino.

3.2.3.3 Fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca})

A fração de excreção urinária de cálcio foi determinada a partir da seguinte fórmula (BARBER, 2006):

$$FE_{Ca} = \frac{Ca_u}{Ca} \times \frac{Creat}{Creat_u} \times 100$$

3.2.3.4 Aferição da pressão arterial

Avaliada indiretamente, por mensuração oscilométrica, com aparelho Petmap® Graphic System 7120-0001. A pressão arterial foi aferida sete vezes em cada paciente, e em seguida eliminou-se o menor valor e o maior valor, para obtenção da média aritmética ponderada dos cinco valores restantes.

3.2.3.5 Avaliação ultrassonográfica do trato urinário

Os exames foram realizados com aparelho de ultrassonografia, portátil GE, modelo logiq utilizando-se sonda (transdutor) linear de 7 a 13 mHz, modo B com e sem imagem harmônica.

3.2.3.6 Avaliação do escore de condição corporal

Utilizou-se o protocolo proposto por Laflamme (1997), onde o escore de condição corporal do gato pode variar de 1 a 9.

3.2.3.7 Análise estatística

Inicialmente comparou-se a faixa etária entre o grupo de estudo (DRC com cálculo) e o grupo controle (DRC sem cálculo) por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney.

A comparação entre os grupos segundo a classificação em estágios da DRC e subestadiamento conforme o risco de hipertensão arterial sistêmica conforme proposto pela IRIS foi realizada por meio do teste exato de Fisher.

Em seguida foram descritas as frequências absoluta e relativa (%) das variáveis categóricas raça, sexo, sintomas e comorbidades para ambos os grupos utilizando-se o teste exato de Fisher (BUSSAB; MORETTIN,2010) ou quando este não foi adequado, o teste qui-quadrado.

As variáveis numéricas no que se referem à idade, volume do rim direito, volume do rim esquerdo, uréia, creatinina, cálcio total, cálcio iônico (Ca^{++}), fosfato inorgânico (P), produto da multiplicação entre cálcio e fósforo ($\text{Ca} \times \text{P}$), paratormônio intacto (PTHi), pH venoso, bicarbonato (HCO_3^-), potássio (K), pH urinário, densidade urinária (densidade u), cálcio urinário (Ca_u), creatinina urinária (Creat_u), razão cálcio:creatinina urinária ($\text{Ca}:\text{creat}_u$), fração de excreção urinária de cálcio (FEca), pressão arterial sistêmica (PAS, PAM, PAD) e escore corporal foram analisadas descritivamente através de suas médias, desvios-padrão, erro-padrão, limite Inferior (LI) e limite Superior (LS) do intervalo de confiança da média, com 95% de confiança, mínimo, máximo e quartis (quartil 1, mediana e quartil 3). Foi utilizado o teste *t student* para grupos independentes quando as suposições de normalidade nos dois grupos foram atendidas, caso contrário, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Os valores das concentrações de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio iônico, fosfato inorgânico, paratormônio intacto, pH venoso, HCO_3^- e potássio foram distribuídos percentualmente, no grupo controle e no grupo de estudo, conforme tenham sido considerados aumentados, normais ou diminuídos, utilizando-se valores de referência adotados pelo laboratório clínico do HOVET/USP. Para estabelecer os valores de corte necessários para comparação da fração de excreção urinária de cálcio, produto da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico e da creatinina urinária, entre o grupo de estudo e o grupo controle, mensurou-se estes parâmetros em um grupo de gatos desprovidos de DRC e desprovidos de cálculo (grupo complementar). Esses três parâmetros apresentaram distribuição gaussiana, e, portanto, utilizou-se o limite inferior e o limite superior do intervalo de confiança da

média, com 95% de confiança, para determinação dos valores de corte. Os valores de corte para o cálcio urinário (Ca_u) e a razão cálcio: creatinina urinária ($Ca:Creat_u$) também foram estabelecidos a partir do grupo complementar. Esses parâmetros não apresentaram distribuição normal e, por esse motivo, utilizou-se o intervalo entre Q1 e Q3 para definição dos valores de corte. Desse modo, os valores obtidos a partir da FE_{Ca} , do produto entre $Ca \times P$, cálcio urinário (Ca_u), creatinina urinária ($Creat_u$) e da razão cálcio : creatinina urinária ($Ca:Creat_u$) no grupo de estudo e no grupo controle foram distribuídos percentualmente (frequências) conforme tenham sido considerados aumentados, normais ou diminuídos.

A determinação do coeficiente de correlação entre variáveis de interesse, no que se refere às concentrações séricas de paratormônio intacto e cálcio total, paratormônio intacto e cálcio iônico foram obtidas entre os gatos do grupo de estudo (DRC com cálculo) e do grupo controle (DRC sem cálculo), utilizando-se o teste de correlação de Pearson.

O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5% ($\alpha = 0,05$) e os pacotes estatísticos utilizados foram o SPSS for Windows, versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e o software R (versão 2.15.2). A determinação do coeficiente de correlação foi realizada utilizando-se os programas BioEstat e Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

A comparação das variáveis entre o grupo de estudo (gatos com DRC e a presença de cálculo renal e ou ureteral) e o grupo controle (gatos com DRC sem evidências de cálculo renal e ou ureteral) acompanhada da análise estatística são descritas a seguir. Eventualmente, um terceiro grupo desprovido de DRC e de cálculo foi utilizado de forma complementar.

4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Dos 72 gatos portadores de DRC que participaram do estudo, 47 apresentaram evidências de litíase renal e ou ureteral diante avaliação ultrassonográfica, o equivalente a 65,27% da população estudada (gráfico 1). Os animais classificados no estágio II da DRC segundo os critérios adotados pela IRIS foram os mais representados em ambos os grupos constituindo 72,22% do total de gatos (tabela 1). Não houve diferença entre os gatos classificados no estágio II, estágio III e estágio IV da DRC entre o grupo de estudo e o grupo controle ($p=0,5613$). A classificação individual, por estágio da DRC, encontra-se nos apêndices E, F, G, H.

Gráfico 1- Classificação dos gatos portadores de DRC por grupo. DRC com cálculo (grupo de estudo), DRC sem cálculo (grupo controle) - São Paulo - 2011-2012

Tabela 1- Categorização dos grupos, por estágio, segundo a classificação IRIS – *International Interest renal Society*, e sua distribuição em frequência de ocorrência em porcentagem - São Paulo - 2011-2012

Classificação IRIS	DRC com cálculo	Frequência (%)	DRC sem cálculo	Frequência (%)	Valor p
Estágio 2	32 gatos	68,09	20 gatos	80,00	0,5613
Estágio 3	9 gatos	19,15	3 gatos	12,00	
Estágio 4	6 gatos	12,76	2 gatos	8,00	
Total	47 gatos	100,00	25 gatos	100,00	

Nota: Teste exato de Fisher

Na tabela 2 encontram-se representados os valores equivalentes a pressão arterial sistêmica em mmHg. Não houve diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controle no que se refere à mediana da PAS ($p=0,516$) e às médias encontradas para a PAM ($p=0,893$) e PAD ($0,881$).

Tabela 2- Medidas descritivas das variáveis PAS, PAM, PAD dos gatos com DRC, por grupo – São Paulo - 2011-2012

Variável	Presença de cálculo	N	Média	Desvio Padrão	Erro-Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor p
						Limite Inferior	Limite Superior						
PAS	Não	25	151,13	21,41	4,28	142,29	159,97	115,00	201,60	134,60	153,00	161,00	0,516*
	Sim	46	149,50	24,46	3,61	142,24	156,76	119,00	240,00	132,50	145,00	161,00	
PAM	Não	24	121,26	15,72	3,21	114,62	127,90	90,00	160,00	111,25	119,00	131,00	0,893 ^{&}
	Sim	46	121,85	19,80	2,92	115,97	127,73	93,00	178,00	108,00	120,00	133,78	
PAD	Não	25	104,35	14,81	2,96	98,24	110,46	73,33	138,00	96,00	101,60	115,67	0,881 ^{&}
	Sim	46	103,75	18,04	2,66	98,39	109,11	70,00	145,00	91,08	103,00	116,15	

Notas: &: Teste t para grupos independentes e *: Teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes.

A categorização do risco de hipertensão arterial sistêmica de acordo com o sub-estadiamento IRIS encontra-se na tabela 3 para o grupo de estudo e grupo controle, e na tabela 4 para o grupo complementar (sem DRC).

Tabela 3- Distribuição do risco de hipertensão arterial sistêmica, por presença ou ausência de cálculo em gatos portadores de DRC - São Paulo - 2011-2012

Variável	Categoria	Cálculo		Valor p
		Não	Sim	
Risco de hipertensão arterial sistêmica (mmHg)	Risco mínimo (0): PAS (<150) ,PAD (<95)	4 16%	15 33%	0,3409
	Risco baixo(1): PAS (150-159), PAD (95-99)	5 20%	4 9%	
	Risco moderado(2): PAS (160-179), PAD (100-119)	12 48%	21 46%	
	Risco elevado (3): PAS ≥ 180, PAD ≥ 120	4 16%	6 13%	
	Total	25 100%	46 100%	

Nota: Teste exato de Fisher

Tabela 4- Distribuição do Risco de hipertensão arterial sistêmica por presença ausência de cálculo em gatos desprovidos de DRC - São Paulo - 2011- 2012

Variável	Categoria	Cálculo		Valor p
		Não	Sim	
Risco de hipertensão arterial sistêmica (mmHg)	Risco mínimo (0): PAS (<150) ,PAD (<95)	10 45%	8 53%	0,8897
	Risco baixo(1): PAS (150-159), PAD (95-99)	1 5%	0 0%	
	Risco moderado(2): PAS (160-179), PAD (100-119)	6 27%	5 33%	
	Risco elevado (3): PAS ≥ 180, PAD ≥ 120	5 23%	2 13%	
	Total	22 100%	15 100%	

Nota: Teste exato de Fisher

Foi sumarizada na tabela 5 a distribuição da faixa etária, nas tabelas 6 e 7 as frequências absoluta e relativa (%) segundo a raça, sexo, sintomas, comorbidades e dieta recebida pelos gatos com DRC avaliados diante a presença ou ausência de cálculos renais e ou ureterais.

Tabela 5 - Distribuição da faixa etária dos gatos com DRC segundo a presença ou não de cálculo renal e ou ureteral - São Paulo - 2011-2012

Variável	Presença de cálculo	N	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor p
Idade (meses)	Não	25	10,00	192,00	42,00	84,00	144,00	0,274*
	Sim	47	12,00	216,00	60,00	84,00	132,00	

Nota: *Teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes

Verificou-se homogeneidade entre o grupo de estudo e o grupo controle ($p=0,274$) em relação à faixa etária. Em ambos os grupos a mediana encontrada foi de sete anos de idade, com intervalo interquartilico de 5 e 11 anos no grupo de estudo, 3,3 e 12 anos no grupo controle.

Tabela 6- Perfil de gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculos de origem renal segundo a raça, sexo, sintomas e comorbidades - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

Variável	Categoria	Com Cálculo				Valor p
		Não		Sim		
		n	(%)	n	(%)	
Definição racial	Sem raça definida	10	(40,0)	25	(53,2)	0,651*
	Persa	3	(12,0)	4	(8,5)	
	Exótico	0	(0,0)	1	(2,1)	
	Siamês	4	(16,0)	5	(10,6)	
	Norueguês da floresta	0	(0,0)	1	(2,1)	
	Maine Coon	6	(24,0)	10	(21,3)	
	Himalaio	0	(0,0)	1	(2,1)	
	American wire hair	1	(4,0)	0	(0,0)	
	Siberiano	1	(4,0)	0	(0,0)	
Sexo	Macho	20	(80,0)	17	(36,2)	<u><0,001*</u>
	Fêmea	5	(20,0)	30	(63,8)	

(Conclusão)

Variável	Categoria	Com Cálculo				Valor p
		Não		Sim		
		n	(%)	n	(%)	
	Fêmea	5	(20,0)	30	(63,8)	
Sintomas	Ausente	3	16%	13	23%	0,543**
	Poliúria e polidipsia	8	42%	14	25%	
	Oligodipsia	1	5%	0	0%	
	Oligúria	0	0%	1	2%	
	Polaciúria	0	0%	1	2%	
	Hematúria	1	5%	3	5%	
	Periúria	3	16%	3	5%	
	Vômito	1	5%	5	9%	
	Diarréia	0	0%	1	2%	
	Perda de peso	2	11%	10	18%	
	Anorexia/ hiporexia	0	0%	5	9%	
	Desidratação	0	0%	1	2%	
Comorbidades	Ausente	17	(70,8)	39	(83,0)	0,183*
	Neoplasia	3	(12,5)	2	(4,3)	
	Complexo respiratório felino	0	(0,0)	1	(2,1)	
	Hepatopatia	0	(0,0)	2	(4,3)	
	Epilepsia	1	(4,2)	0	(0,0)	
	Discopatia	1	(4,2)	0	(0,0)	
	Doença parasitária	1	(4,2)	0	(0,0)	
	Alergopatía	1	(4,2)	0	(0,0)	
	Prolapso retal	0	(0,0)	1	(2,1)	
	Displasia coxofemoral	0	(0,0)	1	(2,1)	
	Hipertireoidismo	0	(0,0)	1	(2,1)	

Notas: * Teste exato de Fisher ** Teste Qui-quadrado

De acordo com a definição racial, os gatos sem raça definida foram os mais frequentes em ambos os grupos. No grupo de estudo eles representaram 53,2% da população (25/47). Em seguida, os gatos da raça Maine Coon compreenderam 21,3% dos animais (10/47) e os gatos siameses 10,6% (5/47). Dos sete gatos restantes, 5/47 eram persas (10,6%), 1/47 exótico (2,1%) e 1/47 (2,1%) norueguês da floresta.

Em relação à distribuição sexual, houve predominância de fêmeas em relação aos machos no grupo de gatos portadores de DRC e cálculo ($p < 0,001$), ao contrário do encontrado no grupo com DRC sem cálculo. Dos 47 gatos do grupo de estudo, 63% eram fêmeas (30/47), enquanto que, no grupo controle, a população de fêmeas representou apenas 20% dos animais (5/25).

Na percepção dos proprietários, no grupo de estudo os sintomas mais observados, em ordem de ocorrência, foram poliúria e polidipsia (n=14); perda de peso (n=10); anorexia e hiporexia (n=5); vômito (n=5); hematuria (n=3); periúria (n=3); polaciúria (n=1) e desidratação (n=1). Em 13 dos 47 gatos do grupo de estudo, não foi identificado a ocorrência de sintomas. Outros achados clínicos não estavam presentes em 83% dos animais (39/47) com cálculo renal e ou ureteral. Quando encontrados eram referentes a neoplasia (n=2), hepatopatia (n=2), complexo respiratório felino (n=1), prolapso retal (n=1), displasia coxofemoral (n=1) e hipertireoidismo (n=1). No grupo controle 70,8% dos gatos não apresentaram comorbidades.

Tabela 7 - Frequência absoluta e relativa referentes ao consumo de dieta seca, dieta seca e úmida, dieta seca e caseira e dieta diversificada em gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculos de origem renal - São Paulo - 2011-2012

DIETA	Seca	10	41,67	31	(68,9)	0,052*
	Diversificada (seca, úmida, caseira, outros)	14	58,33	14	31,1	
DIETA	Seca	10	(41,7)	31	(68,9)	0,054*
	Seca + úmida	10	(41,7)	7	(15,6)	
	Seca + caseira	3	(12,5)	3	(6,7)	
	Diversificada (seca, úmida, caseira, outros)	1	(4,2)	4	(8,9)	

Nota: Teste exato de fisher

No que refere à dieta, o fornecimento de dieta seca; seca e úmida; seca e caseira e diversificada foi estatisticamente igual nos dois grupos (p=0,054). Ao considerar o consumo entre dieta seca e dieta diversificada (alimento seco, úmido,

caseiro), o valor de p é de 0,052 o que quer dizer que a probabilidade das proporções serem iguais é equivalente a um valor baixo, indicando fortes evidências de que os grupos são diferentes. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao escore corporal, considerando-se a classificação de nove pontos (tabela 8).

Tabela 8- Medidas descritivas referentes à condição corporal dos gatos com DRC, por grupo, diante a presença ou ausência de cálculo - São Paulo – 2011- 2012

	DRC com cálculo	DRC sem cálculo	Valor de p
n	22	10	0,478
Média	3,95	4,30	
Desvio Padrão	1,77	1,46	
Erro-Padrão	0,31	0,56	
Limite inferior do intervalo de confiança	3,31	3,04	
Limite superior do intervalo de confiança	4,60	5,56	
Mínimo	1,00	1,00	
Máximo	7,00	7,00	
Q1	3,00	3,00	
Mediana	4,00	5,00	
Q3	5,00	5,25	

Nota: Teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes

4.2 PERFIL BIOQUÍMICO E HEMATOLÓGICO

Os valores das médias aritméticas, medianas, desvios-padrão, erros-padrão, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos referentes aos resultados encontrados para as concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, fósforo, cálcio iônico

(Ca⁺⁺), paratormônio intacto (PTHi), pH venoso, bicarbonato (HCO₃⁻) e potássio (K), obtidos a partir dos exames dos gatos do grupo de estudo e do grupo controle estão apresentados na tabela 9. Em seguida, as variáveis que se diferiram estatisticamente entre os grupos foram representadas por meio do gráfico 2.

Tabela 9 - Medidas descritivas das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, fósforo, cálcio iônico (Ca⁺⁺), paratormônio intacto (PTHi), pH venoso, bicarbonato (HCO₃⁻) e potássio (K) dos gatos com DRC, de acordo com a presença de cálculo renal e ou ureteral - São Paulo - 2011-2012

Variável	Presença de cálculo	n	Média	Desvio Padrão	Erro- Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Median a	Q3	Valor p
						Limite Inferior	Limite Superior						
Uréia	Não	25	89,97	91,08	18,22	52,37	127,57	33,50	449,60	49,80	57,00	92,60	0,039*
	Sim	47	99,07	67,04	9,78	79,39	118,76	34,30	371,70	60,10	75,30	103,40	
Creat	Não	25	2,50	1,54	0,31	1,86	3,13	1,60	7,50	1,70	1,90	2,56	0,130*
	Sim	47	2,88	1,73	0,25	2,37	3,39	1,60	10,10	1,90	2,26	2,90	
Ca	Não	25	10,04	0,85	0,17	9,68	10,39	8,30	11,80	9,45	10,20	10,53	0,854*
	Sim	47	10,14	1,18	0,17	9,79	10,48	7,90	14,40	9,50	9,80	10,80	
P	Não	25	5,63	4,15	0,83	3,92	7,35	3,00	20,80	3,80	4,30	5,40	0,692*
	Sim	47	5,18	2,40	0,35	4,48	5,88	2,40	14,55	3,80	4,70	5,50	
Ca ⁺⁺	Não	25	1,42	0,12	0,02	1,37	1,47	1,27	1,88	1,37	1,39	1,44	0,445*
	Sim	46	1,41	0,14	0,02	1,37	1,45	1,21	2,01	1,35	1,39	1,43	
Ca x P	Não	25	58,38	50,09	0,46	37,70	79,05	28,50	239,20	38,63	43,26	54,68	0,619 ^{&}
	Sim	45	51,35	25,07	0,35	43,82	58,88	24,92	152,46	36,07	45,98	55,37	
PTHi	Não	24	0,96	2,93	0,60	-0,28	2,20	0,00	14,70	0,30	0,40	0,50	0,372*
	Sim	46	0,83	1,35	0,20	0,43	1,23	0,00	6,90	0,30	0,40	0,73	
pH venoso	Não	25	7,28	0,08	0,02	7,25	7,31	7,04	7,44	7,25	7,30	7,32	0,609*
	Sim	46	7,27	0,08	0,01	7,24	7,29	7,04	7,39	7,22	7,28	7,33	
HCO ₃ ⁻	Não	25	19,44	3,78	0,76	17,88	20,99	9,10	31,80	18,15	19,70	20,65	0,037*
	Sim	46	18,09	3,17	0,47	17,15	19,03	10,40	25,90	16,55	18,40	19,83	
Na	Não	25	155,52	8,36	1,67	152,07	158,97	150,60	193,80	152,00	153,30	156,15	0,444*
	Sim	46	154,37	2,38	0,35	153,66	155,08	147,50	159,50	153,00	154,05	156,25	
K	Não	25	4,08	0,59	0,12	3,83	4,32	2,95	5,50	3,59	4,02	4,50	0,069 ^{&}
	Sim	46	4,35	0,58	0,09	4,18	4,52	3,00	5,69	4,01	4,37	4,66	

Notas: &: Teste t para grupos independentes e *: Teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes

Na tabela 9, tem-se que, entre os gatos com DRC, as variáveis que indicam que há diferença estatisticamente significativa entre o grupo de gatos com cálculo e o grupo de gatos sem cálculo, ambos na presença de DRC, foram a uréia (p = 0,039) e o HCO₃⁻ (p = 0,037). O grupo de gatos com cálculo possui as medidas descritivas (média, Q1, mediana e Q3) da uréia superiores as do grupo sem cálculo.

O grupo de gatos sem cálculo possui as mesmas medidas descritivas de HCO_3^- maiores do que as do grupo de gatos com cálculo.

O produto de multiplicação entre o cálcio e o fósforo foi considerado estatisticamente o mesmo para os dois grupos, ou seja, sua distribuição foi semelhante em ambos os grupos. No entanto, no grupo com DRC e cálculo de origem renal o valor de $\text{Ca} \times \text{P}$ foi aproximadamente a metade do que no grupo controle.

Gráfico 2 - Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero) percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) dos valores séricos de bicarbonato (A) e de uréia (B), entre os gatos com DRC e a presença ou não de cálculo de origem renal. São Paulo - 2011-2012

A distribuição das frequências em porcentagem de acordo com a ocorrência ou não de normalidade em relação as concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, fósforo, cálcio iônico (Ca^{++}), paratormônio intacto (PTH_i), pH venoso, bicarbonato (HCO_3^-) e potássio (K), estão descritas na tabela 10.

Os valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio iônico, fósforo, produto da multiplicação entre cálcio e fósforo, potássio e paratormônio intacto estão descritos nos apêndices G e H.

Tabela 10- Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação às concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio iônico, fósforo, produto da multiplicação entre cálcio e fósforo, paratormônio intacto (PTHi), pH venoso, HCO_3^- e potássio - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

Variável		Com DRC Com Cálculo	
		Com Cálculo	Sem Cálculo
Uréia (30-65 mg/dL)		0	0
	Diminuído	0,0%	0,0%
	Normal	15	15
	Aumentado	31,9%	60,0%
Creat (1,0-1,6 g/dL)		32	10
	Diminuído	68,1%	40,0%
	Normal	5	5
	Aumentado	10,6%	20,0%
Ca (8,1-10,5mg/dL)		42	20
	Diminuído	89,4%	80,0%
	Normal	1	0
	Aumentado	2,1%	0,0%
Ca^{++} (1,1-1,4 mmol/L)		32	19
	Diminuído	68,1%	76,0%
	Normal	14	6
	Aumentado	29,8%	24,0%
P (2,5-6,0 mg/dL)		0	0
	Diminuído	0,0%	0,0%
	Normal	30	16
	Aumentado	65,2%	64,0%
Ca x P (37,04 - 45,65)		16	9
	Diminuído	34,8%	36,0%
	Normal	0	1
	Aumentado	0,0%	2,1%
PTHi (0,4-2,5 pmol/L)		22	39
	Diminuído	88,0%	83,0%
	Normal	3	7
	Aumentado	12,0%	14,9%
		5	12
	Diminuído	20,0%	25,5%
	Normal	11	10
	Aumentado	44,0%	21,3%
		9	25
	Diminuído	36,0%	53,2%
	Normal	20	11
	Aumentado	43,5%	45,8%
		23	12
	Diminuído	50,0%	50,0%
	Normal	3	1
	Aumentado	6,5%	4,2%

(Conclusão)

Variável		Com DRC Com Cálculo	
		Com Cálculo	Sem Cálculo
pH venoso (7,18-7,41)	Diminuído	5 10,9%	2 8,0%
	Normal	41 89,1%	22 88,0%
	Aumentado	0 0,0%	1 4,0%
HCO ₃ ⁻ (16-24mmol/L)	Diminuído	10 21,7%	3 12,0%
	Normal	34 73,9%	21 84,0%
	Aumentado	2 4,3%	1 4,0%
K (3,8-5,5 mEq/L)	Diminuído	9 19,6%	9 36,0%
	Normal	35 76,1%	16 64,0%
	Aumentado	2 4,3%	0 0,0%

Na tabela 11 encontra-se a descrição dos coeficientes de correlação entre o PTHi e o cálcio total e entre o PTHi e o cálcio iônico para os gatos com DRC e a presença ou ausência de cálculo.

Tabela 11 - Medida de correlação de Pearson avaliada entre o PTHi e o cálcio total, PTHi e cálcio iônico em gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012

Variáveis	Grupo	(r)	valor de p
PTHi e cálcio total	DRC com cálculo	-0,03045	0,8408
	DRC sem cálculo	0,3380	0,1062
PTHi e cálcio ionizado	DRC com cálculo	-0,2831	0,0595
	DRC sem cálculo	-0,09879	0,6460

Os resultados encontrados apontam a ausência de evidência estatística de correlação linear entre o PTHi e o cálcio total e entre o PTHi e o cálcio iônico para os gatos com DRC e a presença ou ausência de cálculo, apesar de observado uma tendência ($p = 0,0595$) entre o PTHi e o cálcio iônico no grupo com DRC e com

cálculo. O valor da correlação linear negativa indica que se aumentando os valores das medidas de uma variável há redução dos valores da outra variável.

No que tange à contagem de células sanguíneas e suas variações, não houveram evidências estatísticas de diferença entre os grupos de gatos portadores de DRC com cálculo e sem cálculo, salvo referente a contagem de leucócitos totais ($p = 0,031$), apesar de, em ambos os grupos predominar a ausência de alteração. Em relação ao hemograma, dentre os gatos do grupo de estudo, 6/40 (12,8%) apresentaram anemia, e 1/40 policitemia (tabela 12).

Tabela 12- Frequência absoluta e relativa (%) no que se refere à contagem de hemácias, leucócitos, plaquetas e avaliação do hematócrito no grupo de gatos com DRC diante a presença ou não de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012

Variável		Categoria	Com Cálculo				Valor p
			Não		Sim		
			n	(%)	n	(%)	
Alteração no hemograma	Sem alteração	22	(91,7)	40	(85,1)	0,472	
	Anemia	1	(4,2)	6	(12,8)		
	Policitemia	1	(4,2)	1	(2,1)		
Hematócrito	sem alteração	20	(83,3)	40	(85,1)	1,000	
	Aumentado	2	(8,3)	3	(6,4)		
	Diminuído	2	(8,3)	4	(8,5)		
Alteração no leucograma	sem alteração	13	(54,2)	39	(83,0)	0,031	
	Leucocitose	8	(33,3)	5	(10,6)		
	Leucopenia	3	(12,5)	3	(6,4)		
Neutrófilos	sem alteração	15	(62,5)	40	(85,1)	0,094	
	Neutrofilia	7	(29,2)	6	(12,8)		
	Neutropenia	2	(8,3)	1	(2,1)		
Linfócitos	sem alteração	16	(66,7)	34	(72,3)	0,784	
	Linfopenia	8	(33,3)	13	(27,7)		
Monócitos	sem alteração	21	(87,5)	45	(95,7)	0,169	
	Monocitose	3	(12,5)	1	(2,1)		
	Monocitopenia	0	(0,0)	1	(2,1)		
Eosinófilos	sem alteração	19	(79,2)	38	(80,9)	0,833	
	Eosinofilia	5	(20,8)	8	(17,0)		
	Eosinopenia	0	(0,0)	1	(2,1)		
Basófilos	sem alteração	21	(87,5)	46	(97,9)	0,109	
	Basofilia	3	(12,5)	1	(2,1)		
Plaquetas	sem alteração	19	(79,2)	39	(83,0)	0,751	
	Trombocitopenia	5	(20,8)	8	(17,0)		

Nota: Teste exato de Fisher

4.3 PERFIL URINÁRIO

Foram avaliados os aspectos físico, químico e microbiológico da urina.

Os valores das médias aritméticas, medianas, desvios-padrão, erros-padrão, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos referentes aos parâmetros urinários (pH, densidade, cálcio, creatinina, razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca}), obtidos nos gatos do grupo de estudo (DRC com cálculo) e no grupo controle (DRC sem cálculo) estão apresentados na tabela 13. Os parâmetros que se mostraram diferentes entre os grupos estão representados no gráfico 3.

Em seguida, a distribuição das frequências em porcentagem da ocorrência ou não de normalidade em relação ao cálcio urinário (Ca_u), creatinina urinária ($Creat_u$), razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção urinária de cálcio (FE_{Ca}) encontram-se na tabela 14.

Por último estão as descrições das frequências absoluta e relativa (%) quanto a presença de proteinúria, glicosúria, hematúria, leucocitúria, cristalúria, bacteriúria e quanto à ocorrência de crescimento microbiano em cultivo microbiológico da urina no grupo de estudo e no grupo controle (tabela 15).

Tabela 13- Medidas descritivas no que se refere ao pH urinário, densidade urinária, cálcio urinário, creatinina urinária, razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção urinária de cálcio referentes aos gatos com DRC, segundo a presença de cálculo - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

Variável	Presença de cálculo	N	Média	Desvio Padrão	Erro-Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Median a	Q3	Valor p
						Limite Inferior	Limite Superior						
pH _u	Não	25	6,16	0,94	0,19	5,77	6,55	5,00	8,50	5,00	6,00	7,00	0,398*
	Sim	47	5,97	0,74	0,11	5,75	6,19	5,00	8,00	5,50	6,00	6,00	
Densida de u	Não	25	1,04	0,01	0,00	1,03	1,04	1,01	1,05	1,03	1,05	1,05	0,013*
	Sim	46	1,03	0,01	0,00	1,03	1,03	1,02	1,05	1,02	1,03	1,04	

(Conclusão)													
Variável	Presença de cálculo	N	Média	Desvio Padrão	Erro-Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor p
						Limite Inferior	Limite Superior						
Ca _u	Não	25	3,00	2,52	0,50	1,96	4,04	0,81	11,50	1,57	1,99	3,15	0,458*
	Sim	45	4,37	6,04	0,90	2,55	6,18	0,09	31,80	1,44	2,50	4,50	
Creat _u	Não	25	341,04	253,36	50,67	236,46	445,62	14,40	740,20	98,50	325,00	630,70	0,039*
	Sim	45	193,38	169,20	25,22	142,55	244,21	37,00	776,20	76,40	134,20	244,10	
Ca:Creat _u	Não	25	0,0347	0,0906	0,0181	-0,0027	0,0721	0,0020	0,4583	0,0038	0,0078	0,0304	0,037*
	Sim	45	0,0394	0,0597	0,0089	0,0214	0,0573	0,0019	0,3120	0,0075	0,0175	0,0479	
FE _{Ca}	Não	25	1,05	2,58	0,46	-0,01	2,12	0,03					
	Sim	45	1,17	1,82	0,35	0,63	1,72	12,42	0,08	0,14	0,69		0,043*

Nota: *Teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes

Na tabela 13 tem-se que, entre os gatos com DRC, as variáveis que indicam que há diferença estatisticamente significativa entre o grupo de gatos com cálculo e o grupo de gatos sem cálculo são a densidade urinária ($p = 0,013$), creatinina urinária ($p = 0,039$), razão cálcio: creatinina urinária (Ca:Creat_u) ($p = 0,037$) e a fração de excreção urinária de cálcio ($p = 0,043$), em que, o grupo de gatos com cálculo apresentou as principais medidas descritivas superiores do que as do grupo sem cálculo no que tange à razão Ca:Creat_u e à FE_{Ca}. O grupo de gatos sem cálculo apresentou as mesmas medidas descritivas superiores as do grupo de gatos com cálculo em relação à densidade urinária e à creatinina urinária (Gráfico 3).

Gráfico 3- Representação dos valores da mediana (linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais) e círculos (valores extremos), no que tange à densidade urinária (A), concentração de creatinina urinária (B), razão ca:creat urinária (C), e fração de excreção urinária de cálcio (D) entre os gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculo(s) de origem renal - São Paulo - 2011-2012

A distribuição da frequência em porcentagem das variáveis: cálcio urinário (Ca_u), creatinina urinária ($Creat_u$), razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção de cálcio (FE_{Ca}) encontra-se na tabela 14, conforme os valores foram considerados aumentados, normais ou diminuídos, em comparação aos valores de corte obtidos a partir do grupo de gatos complementar (sem DRC, sem cálculo).

Tabela 14- Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação ao cálcio urinário (Ca_u), creatinina urinária ($Creat_u$), razão cálcio:creatinina urinária e fração de excreção de cálcio (FE_{Ca})- São Paulo - 2011-2012

Ca_u (1,49 - 2,30)	Diminuído	5 20,0%	12 26,7%
	Normal	9 36,0%	5 11,1%
	Aumentado	11 44,0%	28 62,2%
$Creat_u$ (330,1 - 459,3 mg/dL)	Diminuído	14 56,0%	36 80,0%
	Normal	3 12,0%	4 8,9%
	Aumentado	8 32,0%	5 11,1%
$Ca: Creat_u$ (0,003 - 0,008 mg/mg)	Diminuído	3 12,0%	2 4,4%
	Normal	10 40,0%	11 24,4%
	Aumentado	12 48,0%	32 71,1%
FE_{Ca} (0,06 – 0,10 mg/mg)	Diminuído	3 12,0%	1 2,2%
	Normal	8 32,0%	4 8,9%
	Aumentado	14 56,0%	40 88,9%

Tabela 15- Frequência absoluta e relativa (%) quanto a presença de proteinúria, glicosúria, hematúria, leucocitúria, cristalúria, bacteriúria e quanto à ocorrência de crescimento microbiano em cultivo microbiológico da urina no grupo de estudo (gatos com DRC com cálculo) e no grupo controle (gatos com DRC sem cálculo), avaliados pela presença de cálculos de origem renal - São Paulo - 2011-2012

Variável		Categoria	Com Cálculo				Valor p
			Não		Sim		
			n	(%)	n	(%)	
Proteinúria	Ausente	6	(24,0)	15	(32,6)	0,588*	
	Presente	19	(76,0)	31	(67,4)		
Glicosúria	Ausente	22	(88,0)	46	(97,9)	0,117*	
	Presente	3	(12,0)	1	(2,1)		
Hematúria	0 a 10 hemácias por campo	19	76	29	61,7	0,336**	
	Acima de 10 hemácias por campo	6	24	18	38,30		
Leucocitúria	Ausente	0	0	0	0,00	0,422*	
	0 a 2 leucócitos por campo	23	(92,0)	32	(68,1)		
	2 a 4 leucócitos por campo	1	(4,0)	7	(14,9)		
	4 a 6 leucócitos por campo	0	(0,0)	2	(4,3)		
	6 a 8 leucócitos por campo	1	(4,0)	3	(6,4)		
	10 a 20 leucócitos por campo	0	(0,0)	1	(2,1)		
	acima 20 leucócitos por campo	0	(0,0)	2	(4,3)		
Cristalúria	Ausente	21	(84,0)	40	(87,0)	0,733*	
	Presente	4	(16,0)	6	(13,0)		
Bacteriúria	Sem alteração	0	0,00	0	0,00	0,162*	
	Menor que uma cruz	16	(64,0)	31	(66,0)		
	Uma cruz	8	(32,0)	11	(23,4)		
	Duas cruzes	1	(4,0)	0	(0,0)		
	Três cruzes	0	(0,0)	5	(10,6)		
Cultura microbiológica da urina	Sem crescimento microbiano	23	(92,0)	41	(89,1)	1,000*	
	Com crescimento microbiano	2	(8,0)	5	(10,9)		

Notas: *Teste exato de Fischer **Teste qui-quadrado

Conforme as análises descritas na Tabela 15, não houve evidências de diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controle em relação à presença de proteinúria, glicosúria, hematúria, leucocitúria, cristalúria, bacteriúria e quanto à ocorrência de crescimento microbiano diante cultura microbiológica da urina. No que diz respeito à hematúria, 18/47 i.e. 38,3% dos gatos com cálculo de origem renal e DRC concomitante apresentaram acima de dez hemácias por campo diante a realização de cistocentese e avaliação por microscopia óptica. Todos os gatos de ambos os grupos apresentaram bacteriúria em diversas proporções, mas, só houve crescimento microbiano diante realização de cultura urinária em amostras de urina de 5/47 gatos do grupo de estudo (10,9%) e 2/25 gatos do grupo controle (8%).

No grupo de gatos com DRC sem cálculo (controle), 4/25 (16%) apresentaram cristais na urina e no grupo com DRC e a presença de cálculo (grupo de estudo), 6/46 gatos (13%) apresentaram cristais urinários. Estas proporções foram estatisticamente iguais ($p = 0,733$), indicando que não existe associação entre a presença de cristalúria e a existência ou não de cálculos renais e ou ureterais nos gatos com DRC.

4.4 PERFIL MORFOLÓGICO DOS RINS

Nefrolitíase e ou ureterolitíase foram investigadas por meio de exame ultrassonográfico em 72 gatos com doença renal crônica (DRC). Cálculos de origem renal foram diagnosticados em 47/72 gatos (65,27%).

A dimensão dos rins direito e esquerdo no que tange ao seu comprimento em relação ao plano longitudinal (Tabela 16 e Gráfico 4) e a presença de alterações ultrassonográficas do trato urinário foram comparadas entre os dois grupos (Tabela 17).

Tabela 16- Medidas descritivas do dimensionamento dos rins direito e esquerdo em gatos com DRC, por grupo - São Paulo - 2011-2012

Tamanho em cm	Presença de cálculo	N	Média	Desvio Padrão	Erro-Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor p
						Limite Inferior	Limite Superior						
Rim direito	Não	23	3,67	0,67	0,14	3,38	3,96	2,51	5,10	3,25	3,61	4,16	<u>0,009</u> [§]
	Sim	46	3,18	0,78	0,12	2,95	3,41	0,00	4,51	2,79	3,25	3,84	
Rim esquerdo	Não	24	3,63	0,66	0,13	3,35	3,90	2,49	5,00	3,10	3,69	4,25	<u>0,048</u> [§]
	Sim	44	3,27	0,78	0,12	3,03	3,50	1,44	4,84	2,66	3,21	4,00	

Nota: Teste t para grupos independentes

Gráfico 4-

Representação do perfil médio do comprimento do rim direito e rim esquerdo, em gatos com DRC, por presença ou não de cálculo de origem renal, com intervalo de confiança de 95% dos valores da média (ponto central da linha vertical) - São Paulo - 2011-2012.

Tabela 17- Frequência absoluta e relativa (%) no que se refere à alterações ultrassonográficas encontradas no grupo de gatos com DRC diante a presença ou não de cálculo de origem renal - São Paulo - 2011-2012

Alterações ultrassonográficas por região		Categoria		Com Cálculo				Valor p
				Não		Sim		
				n	(%)	n	(%)	
RIM DIREITO	Sem alteração	18	(72,0)	20	(42,6)	≤0,001		
	Perda de definição córtico medular	0	(0,0)	16	(34,0)			
	Lesão cística	1	(4,0)	0	(0,0)			
	Pelve dilatada	0	(0,0)	3	(6,4)			
	Perda de definição córtico medular e pelve dilatada	1	(4,0)	0	(0,0)			
	Formato globoso	2	(8,0)	4	(8,5)			
	Sinal da medular	1	(4,0)	0	(0,0)			
	Nódulo renal/ neoplasia	0	(0,0)	2	(4,3)			
	Atrofia cortical (fibrose) / infarto	0	(0,0)	2	(4,3)			
	Formato globoso +PDCM	1	(4,0)	0	(0,0)			
	Fibrose cortical	1	(4,0)	0	(0,0)			
RIM ESQUERDO	Sem alteração	18	(72,0)	25	(53,2)	0,687		
	Perda de definição córtico medular	1	(4,0)	8	(17,0)			
	Lesão cística	1	(4,0)	2	(4,3)			
	Pelve dilatada	1	(4,0)	2	(4,3)			
	Perda de definição córtico medular e pelve dilatada	0	(0,0)	1	(2,1)			
	Formato globoso	2	(8,0)	4	(8,5)			
	Sinal medular	1	(4,0)	2	(4,3)			
	Atrofia cortical (fibrose) / infarto	0	(0,0)	2	(4,3)			
	Formato globoso + nódulo	0	(0,0)	1	(2,1)			
	Formato globoso + PDCM	1	(4,0)	0	(0,0)			
URETER DIREITO	Sem alteração	25	(100,0)	46	(97,9)	1,000		
	Dilatação terço inicial	0	(0,0)	1	(2,1)			
URETER ESQUERDO	Sem alteração	25	(100,0)	45	(95,7)	0,540		
	Dilatação terço inicial	0	(0,0)	2	(4,3)			
VESÍCULA URINÁRIA	Sem alteração	13	(52,0)	39	(83,0)	0,001		
	Celularidade ou microcristais	10	(40,0)	4	(8,5)			
	Microcálculos ou cálculos	0	(0,0)	4	(8,5)			
	Microcristais + microcálculos	1	(4,0)	0	(0,0)			
	Espessamento parede	1	(4,0)	0	(0,0)			
URETRA	Sem alteração	24	(96,0)	47	(100)	0,266		
	Dilatação	1	(4,0)	0	(0,0)			

Nota: Teste exato de Fisher

Na tabela 17 descreveu-se a frequência absoluta e relativa (%) das alterações ultrassonográficas do trato urinário encontradas no grupo de gatos com DRC, avaliada pela presença ou não de cálculo. As variáveis que apresentam evidências estatisticamente significantes de diferença entre os grupos de gatos com e sem cálculo são relativas ao rim direito ($p < 0,001$) e à vesícula urinária ($p = 0,001$).

A identificação de cálculos de acordo com a região do trato urinário superior em associação à frequência de ocorrência estão listados na tabela 18. O volume médio dos cálculos em centímetro encontra-se na tabela 19.

Tabela 18- Frequência absoluta e relativa (%) de cálculos por região do trato urinário superior avaliadas no grupo de gatos com DRC, avaliada pela presença ou não de cálculo- São Paulo - 2011-2012

Variável	Presença de cálculo (s) e ou calcificação em divertículo renal	Com Cálculo	
		N	(%)
Rim direito	0	14	---
	1	29	---
	2	4	---
Rim esquerdo	0	19	---
	1	23	---
	2	3	---
	3	2	---
Ureter direito	0	19	40,4
	1	20	42,6
	2	3	6,4
	3	2	4,3
	8	3	6,4
Ureter esquerdo	0	40	85,1
	1	4	8,5
	2	3	6,4

Nota: -- Não se aplica

Tabela 19- Tamanho médio dos cálculos de acordo com a localização no trato urinário superior de gatos com DRC - São Paulo - 2011-2012

Variável		N	Média	Desvio Padrão	Erro- Padrão	Intervalo de confiança da média (95% de confiança)		Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3
						Limite Inferior	Limite Superior					
Tamanho do cálculo (cm)	Rim direito	26	0,29	0,15	0,03	0,23	0,35	0,11	0,75	0,21	0,30	0,3
	Rim esquerdo	27	0,38	0,27	0,05	0,27	0,48	0,16	1,13	0,22	0,30	0,4
	Ureter direito	5	0,32	0,09	0,04	0,21	0,43	0,21	0,44	0,24	0,30	0,4
	Ureter esquerdo	6	0,25	0,06	0,02	0,19	0,30	0,17	0,33	0,21	0,20	0,3
Diâmetro ureteral (cm)	Ureter Direto	2	0,25	0,08	0,06	-	-	0,19	0,31	0,19	0,30	-
	Ureter Esquerdo	2	0,27	0,04	0,03	-	-	0,24	0,30	0,24	0,30	-

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A nefrolitíase pode causar perda renal irreversível por obstrução urinária aguda ou crônica, unilateral ou bilateral e mesmo quando tratada apresenta grande risco de recorrência. Por esse motivo, sua correta abordagem não se relaciona somente ao tratamento cirúrgico ou medidas que possam impedir ou dificultar ao máximo o ressurgimento do problema. Também é necessário investigar a ocorrência de anormalidades sistêmicas que possam predispor sua ocorrência (McCLAIN et al., 1999), compreender os mecanismos de formação dos cálculos urinários e os distúrbios que conduzem a esse processo (McCLAIN et al., 1999; ZATZ, 2002; KIRK; BARTGES, 2006). Somente assim os pacientes poderão ser adequadamente tratados, reduzindo a incidência e a prevalência da nefrolitíase.

A maioria dos gatos com doença renal crônica (DRC) apresentou evidências de litíase renal e ou ureteral (65,27%) e recebeu estadiamento II da DRC de acordo com o proposto pela IRIS - *International Renal Interest Society* (72,22%). Ambos os grupos apresentaram distribuição semelhante em relação ao estágio II, estágio III e estágio IV da DRC ($p=0,5613$). O risco moderado de hipertensão arterial sistêmica (HAS), i.e. pressão arterial sistólica entre 160mmHg e 179mmHg e, pressão arterial diastólica entre 100mmHg-119mmHg, conforme o subestadiamento da DRC, foi o mais representado nos dois grupos, constituindo 46% dos gatos com cálculo e 48% dos gatos sem cálculo. Para efeito de comparação, foi avaliado o risco de HAS no grupo complementar em que os gatos desprovidos de DRC apresentaram risco mínimo de tornarem-se hipertensos, tanto no grupo com cálculo (53%) quanto no grupo sem cálculo (45%). Entretanto, as proporções no que tange à distribuição de risco em todos os grupos foi semelhante, com $p=0,3409$ para o grupo com DRC e $p=0,8897$ para o grupo sem DRC (grupo complementar).

Não houve diferença entre o grupo de estudo e o grupo controle em relação à idade ($p=0,274$). A mediana para ambos os grupos foi de 7 anos, com intervalo interquartil de 5 e 11 anos para o grupo de estudo e 3,3 anos e 12 anos para o grupo controle. Quadro semelhante também foi observado por Kyles et al. (2005a), cuja mediana encontrada foi de sete anos. Lekcharoensuk et al. (2000) estimaram um risco 67 vezes maior de desenvolvimento de cálculo em gatos entre 7 a 10 anos

quando comparados a gatos entre 1 e 2 anos de idade (LEKCHAROENSUK et al., 2000).

Os gatos sem definição racial foram os mais frequentes no grupo de gatos com cálculo. No grupo de estudo eles representaram 53,2% da população (25/47). Em seguida, os gatos da raça Maine Coon compreenderam 21,3% dos animais (10/47) e os gatos siameses 10,6% (5/47). Dos sete gatos restantes, 5/47 eram persas (10,6%), 1/47 exótico (2,1%) e 1/47 (2,1%) norueguês da floresta. Os gatos das raças persa, himalaio (McCLAIN et al., 1999; PALM; WESTROPP, 2011), british e exótico parecem ser mais predispostos. Lekcharoensuk et al. (2000) encontraram maior incidência de cálculos de CaOx em gatos Ragdoll, British shorthair, Foreign Shorthair, Himalaio, Havana, Scottish fold, Persa e exótico enquanto que os gatos birmaneses, abssínios, siameses e, sem raça definida apresentaram menor incidência segundo proposto por Gisselman et al. (2009). Contudo, é necessário considerar a possibilidade de variações regionais. Como o perfil dos gatos atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ-USP é predominantemente sem classificação racial, esse fato pode ter contribuído para sua maior ocorrência.

Em relação à distribuição sexual, os dados do presente trabalho foram concordantes ao encontrado por Kyles et al. (2005a) em que 94/163 animais eram fêmeas e discordantes ao descrito por Kirk e Bartges (2006) e Palm e Westropp (2011) em que os machos foram mais representados. No presente estudo, houve predominância de fêmeas em relação aos machos no grupo de gatos portadores de DRC e cálculo ($p < 0,001$), ao contrário do encontrado no grupo com DRC sem cálculo. Dos 47 gatos do grupo de estudo, 63% eram fêmeas (30/47), enquanto que, no grupo controle, a população de fêmeas representou apenas 20% dos animais (5/25).

Os sintomas quando presentes, tendem a ser inespecíficos (KYLES et al., 2005a; PALM; WESTROPP, 2011). Vinte e três por cento dos gatos com cálculo ($n=23$) e 16% dos gatos sem cálculo ($n=3$) eram assintomáticos de acordo com a percepção dos proprietários, no presente estudo. Apesar disso, a poliúria e a polidipsia foram a manifestação clínica mais observada em todos os animais com DRC. De fato, a densidade urinária diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,013$), o que demonstra que os néfrons danificados estão falhando em reabsorver líquidos para a corrente sanguínea. Para compensar essa perda de fluidos ocorre aumento da ingestão hídrica (LUNN, 2009). Os gatos portadores de

cálculo renal e ou ureteral apresentaram menor densidade urinária (mediana = 1,030), quando comparados ao grupo de gatos desprovido de cálculo (mediana = 1,050), representando maior gravidade da DRC mesmo em estágios semelhantes da doença. Outros sintomas observados no grupo de estudo em ordem de ocorrência foram perda de peso (n=10); anorexia e hiporexia (n=5); vômito (n=5); hematuria (n=3); periúria (n=3); polaciúria (n=1) e desidratação (n=1). Comorbidades estavam ausentes em 83% dos animais com cálculo renal e ou ureteral (39/47). Quando encontradas eram referentes a neoplasia (n=2), hepatopatia (n=2), complexo respiratório felino (n=1), prolapso retal (n=1), displasia coxofemoral (n=1) e hipertireoidismo (n=1). No grupo controle 70,8% dos gatos também não apresentaram comorbidades.

Duas análises foram feitas no que tange à alimentação dos gatos. A primeira comparou os grupos em relação ao consumo de dieta seca, dieta seca e úmida, dieta seca e caseira e alimentação diversificada (dieta seca, úmida, caseira). Posteriormente, os grupos foram testados considerando-se somente o consumo de dieta seca e diversificada. Os valores de p indicaram proporções semelhantes entre os grupos. Contudo, ao comparar os gatos que receberam dieta seca exclusivamente e os gatos que receberam dieta diversificada, tem-se que a probabilidade da proporções serem iguais é de 0,052, que são valores baixos, indicando fortes evidências de que os grupos são diferentes. A frequência de consumo de dieta seca unicamente foi observada em 68,9% dos gatos do grupo de estudo (31/45) enquanto que, no grupo controle, verificou-se uma maior proporção de gatos alimentados por dieta diversificada 58,33% (14/24 gatos). Esses achados permitem inferir que a ingestão exclusiva de dieta seca pode aumentar o risco de formação de cálculos nos gatos com doença renal crônica.

É esperado reduzir as concentrações de CaOx ao aumentar a ingestão hídrica. No entanto, Lulich et al. (2004) não encontraram diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controle em relação à densidade urinária ao utilizar dieta de prevenção para cálculos de CaOx, manipulada com maior teor de umidade, redução das concentrações de cálcio, ácido oxálico, sódio, e adição de citrato de potássio. Resultado similar foi verificado no estudo de Mochizuki et al. (2010) em que o grupo de gatos com cálculo e o grupo de gatos saudáveis apresentaram proporções semelhantes no atinente à concentração urinária de substâncias diante consumo de dieta seca ou úmida. Contudo, Lulich e colaboradores (2004) observaram, ao comparar a atividade de

produto urinário referente ao CaOx, que, os gatos alimentados por dieta de prevenção apresentaram taxas significativamente menores de atividade de produto urinário ($p=0,006$). Em seres humanos, esse é um critério utilizado para verificar a supersaturação relativa de substâncias na urina e, como forma de avaliar os tratamentos médicos instituídos para urolitíase de CaOx (LULICH et al., 2004).

No presente trabalho, a demonstração de diferença estatística entre os dois grupos em relação à concentração de uréia sanguínea ($p=0,069$), apesar de encontrar-se dentro da faixa de normalidade, reflete a possibilidade de uma maior ingestão proteica pelos gatos portadores de cálculo em comparação com o grupo controle, já que os mesmos apresentaram maiores concentrações sanguíneas de uréia, representadas pela mediana de 75,30mg/dL, em vista da mediana de 57mg/dL observada nos gatos do grupo controle. Comparando-se a frequência de ocorrência em relação à elevação da concentração sanguínea de uréia entre os gatos com DRC, o grupo com cálculo foi mais representado. Dentre os 47 gatos do grupo de estudo, 42 apresentaram valores de uréia acima do valor de normalidade (89,4%). Este achado foi considerado relevante. Conforme sugerido por Robinson et al. (2008) e Kirk; Bartges (2006), o consumo elevado de proteína constitui um fator de risco importante para a formação de cálculo de CaOx.

A obesidade é um fator predisponente reconhecido para formação de cálculo renal em pacientes humanos (ZATZ, 2002). Em felinos, aventa-se a possibilidade de sua associação ao sedentarismo e à menor frequência de micção e estase urinária, juntamente com a maior ingestão de substâncias precipitáveis ou que resultam em supersaturação urinária com íons calculogênicos, mas, ainda são necessários estudos que demonstrem esta correlação (KIRK; BARTGES, 2006). O escore de condição corporal obtido no presente estudo foi representado por uma mediana de quatro na escala de nove, proposta por Laflamme (1997). Segundo Kirk e Bartges (2006), é recomendável manter o escore corporal em 5/9 ou 3/5 para reduzir o risco de formação de cálculos. Assim, a obesidade não representou um fator preponderante, pelo contrário. Apesar de não ter sido encontrada diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,478$), os gatos portadores de cálculo renal e ou ureteral demonstraram menor escore corporal em relação aos gatos sem cálculo diante avaliação física. O grupo de estudo apresentou escore corporal quatro, enquanto que o grupo controle apresentou escore corporal cinco. Essa diferença atribuída à condição corporal pode estar associada aos sintomas encontrados nos

gatos acometidos por nefrolitíase e ou ureterolitíase, ao comprometimento do apetite e ingestão de alimento.

A supersaturação urinária é necessária para a litogênese (LULICH et al., 2004; KIRK; BARTGES, 2006; GISSELMAN et al., 2009; PALM; WESTROPP, 2011). No presente estudo, a maior saturação urinária com substâncias precipitáveis nos pacientes portadores de cálculo, tais quais o cálcio e o oxalato, pode ter ocorrido como consequência da deficiência de inibidores da precipitação de cristais, agregação e crescimento, especialmente o citrato, visto o predomínio de densidades urinárias baixas ($p=0,013$), em associação à poliúria e à polidipsia; a menos que os cálculos tenham sido formados antes da ocorrência da DRC ou mesmo diante a DRC incipiente.

A litogênese por CaOx é dependente, além do grau de saturação urinária de cálcio e oxalato, do equilíbrio entre os promotores e inibidores da formação de cálculos (GISSELMAN et al., 2009). O citrato urinário é muito útil na manutenção do equilíbrio dessas forças, não apenas diminuindo a saturação de oxalato de cálcio, como também, inibindo a agregação de cristais previamente formados (REBELO; MELLO, 1999; GISSELMAN et al., 2009). A hipocitratúria é considerada um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento de nefrolitíase em pacientes humanos, sendo encontrada em uma parcela substancial de indivíduos formadores de cálculos urinários (ZATZ, 2002). Nos gatos, a hipocitratúria também pode ocorrer como consequência da acidificação urinária (TILLEY; SMITH, 2003a; KIRK; BARTGES, 2006; ROBINSON et al., 2008), independente se sua origem é alimentar, farmacológica ou metabólica. A urina ácida altera a função e a concentração de citrato urinário (TILLEY; SMITH, 2003a; KIRK; BARTGES, 2006), por estimular sua reabsorção no túbulo contornado proximal, (KIRK; BARTGES, 2006). O pH urinário ácido, entre 6,2 e 6,4 também é responsável por causar hipercalcúria, aumentando ainda mais o risco de formação de cálculo de CaOx (GONZALES et al., 2003; KIRK; BARTGES, 2006).

Dentre os fatores que predis põem à hipercalcúria estão a acidúria, acidemia hipercalcemia; ingestão de dietas com excesso de cálcio, sódio, proteína e vitamina D; dietas contendo acidificantes; utilização de certos fármacos tais quais os glicocorticóides e diuréticos de alça; além de doenças como o hiperadrenocorticismismo (CHING et al., 1989; KIRK; BARTGES, 2006; GISSELMAN et al., 2009).

A acidificação urinária é identificada como um fator de risco substancial para a ocorrência de cálculos de oxalato de cálcio em felinos. A probabilidade de seu desenvolvimento aumenta linearmente com o potencial de acidificação urinária (LEKCHAROENSUK et al., 2001). No presente trabalho não foi encontrada diferença significativa entre o grupo de estudo e o grupo controle em relação ao pH urinário ($p=0,398$), mas, este demonstrou-se ácido em ambas situações, com mediana de 6,0 para os dois grupos e intervalo interquartilico entre 5,5 e 6,0 para o grupo com cálculo, e entre 5 e 7 para o grupo sem cálculo. Esta pode ser uma das possíveis explicações relacionadas às diferenças encontradas das concentrações de cálcio urinário, já que o cálcio total e o cálcio iônico encontraram-se dentro dos limites de referência. No grupo com cálculo, 34,8% dos gatos apresentaram hipercalcemia iônica (16/46), em contraste ao aumento dos níveis de cálcio na urina. Apesar da semelhança estatística entre os grupos em relação à hipercalcúria ($p=0,458$), ela foi encontrada em 28/47 gatos (62,2%) e a fração de excreção urinária de cálcio (FEca) elevada em 40/45 gatos (88,9%). A mediana do grupo de estudo em relação à FEca foi três vezes superior a encontrada no grupo controle, mostrando-se estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,043$). De forma semelhante, houve diferença entre os dois grupos no que tange a razão cálcio:creatinina urinária ($p=0,037$), em que a mesma encontrou-se elevada em 32/45 gatos (71,1%). Assim, apesar do pH urinário não influenciar diretamente na etiopatogenia dos cálculos de CaOx, ele constitui um fator predisponente importante nos gatos com DRC em estágios iniciais, hora representados pelo estágio II no presente trabalho, por influenciar diretamente as concentrações de cálcio urinário, e, provavelmente resultar em hipocitratúria.

Conforme verificado por Gonzales et al. (2003), o valor médio do pH urinário obtido durante avaliação de dez gatos, no primeiro ano de vida, submetidos à dieta comercial, foi de $6,25 \pm 0,54$. Tais valores são considerados adequados para prevenir a formação de cristais de estruvita, mas, não para a prevenção de CaOx. Dieta para filhotes foi utilizada para os gatos nos primeiros seis meses de vida, e, após esse período, utilizou-se dieta comercial para gatos adultos. Os teores de cálcio, fósforo e magnésio foram avaliados tanto no sangue, quanto na urina e na dieta recebida. Surpreendentemente, o valor da porcentagem de cálcio obtida diante análise bromatológica da dieta para gatos adultos foi quase o dobro da garantida pelo fabricante e acima de 50% da descrita no rótulo da dieta para filhotes. Desta

forma, considerou-se a possibilidade de que, os níveis elevados de cálcio urinário, obtidos pela razão $\text{Ca:creat}_{\text{u}}$, tenham ocorrido como reflexo do mecanismo de manutenção da calcemia.

Em contrapartida, ao pesquisar o efeito da acidificação da dieta no equilíbrio ácido-básico e no metabolismo de minerais, Ching et al. (1989) induziram acidúria persistente (pH urinário menor que 6,4) em gatos adultos com a função renal preservada e obtiveram como resultado maior fração de excreção urinária de cálcio no grupo de estudo em relação ao grupo controle. De forma similar ao presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos no atinente à concentração de PTHi e a correlação entre o PTHi e o cálcio ionizado. Contudo, diante realização de regressão linear, observou-se correlação negativa entre os valores encontrados para FE_{Ca} e 1,25 dihidroxicolecalciferol (colecalfiferol) ($p < 0,05$). Aventa-se a possibilidade de que os baixos valores de colecalfiferol terem influenciado na responsividade das paratireóides em suprimir o aumento das concentrações de cálcio ionizável. É esperado que menores concentrações de colecalfiferol se correlacione a menor digestibilidade de cálcio no grupo tratado, o que sugere que a maior concentração de cálcio ionizável encontrada não foi atribuída a maior ingestão dietética de cálcio ou devido à sua maior absorção intestinal.

Diante as análises realizadas e a exclusão de outros fatores de risco, a acidificação urinária advinda da dieta, tanto por acidificantes quanto por teores elevados de proteína é uma justificativa plausível frente aos achados relacionados às alterações de cálcio urinário, no presente estudo. Essa hipótese corrobora a encontrada em outros estudos em que a acidificação urinária advinda da dieta constitui fator de risco de grande relevância para formação de cálculos de CaOx (LULICH et al., 2004; KIRK; BARTGES, 2006). Há um risco de cinco a vinte vezes maior diante à acidificação dietética (KIRK; BARTGES, 2006). Entretanto, Smith et al. (1988) não encontraram correlação positiva entre acidúria (pH urinário $< 6,5$) e supersaturação urinária de CaOx ou estruvita, embora todas as nove dietas disponibilizadas no estudo tenham resultado em supersaturação urinária de CaOx , e sete dietas em supersaturação urinária de estruvita. Esse estudo reforça a necessidade de investigação de outros fatores de risco além do pH urinário na litogênese por CaOx (SMITH et al., 1988). Uma possível explicação para isso baseia-se no fato de que a solubilidade do CaOx não sofre influência do pH urinário

(GISSELMAN et al., 2009; PALM; WESTROPP, 2011). Apesar da etiologia da urolitíase ser multifatorial, fortes evidências sugerem que fatores nutricionais influenciam na expressão da doença como em sua prevenção de forma significativa (KIRK; BARTGES, 2006).

No presente estudo, uma outra possibilidade para ocorrência da hipercalciúria se refere ao excesso de ingestão proteica, sugerido pela diferença estatística encontrada na maior concentração de uréia dos gatos portadores de cálculo ($p=0,069$). O excesso de ingestão proteica é reconhecido por diminuir o pH urinário, resultando em hipercalciúria de forma primária, como também comprometendo a concentração urinária de citrato (KIRK; BARTGES, 2006; ROBINSON et al., 2008).

A acidemia também resulta em acidúria e hipocitratúria, aumentando o risco de formar cálculo (GISSELMAN et al., 2009). A excreção urinária de citrato é influenciada principalmente por sua taxa de utilização pelas células. Nas acidoses, o metabolismo de citrato aumenta substancialmente, reduzindo a parcela disponível para excreção urinária e, portanto, facilitando a precipitação de oxalato de cálcio, já favorecida pelo baixo pH urinário. O mesmo pode ocorrer nas hipocalcemias, que podem provocar acidose intracelular (ZATZ, 2002). Tanto a acidemia quanto a hipopotassemia não foram identificadas no presente estudo.

Em relação ao oxalato, não foi possível prever quanto a sua participação. Contudo, sabe-se que a hiperoxalúria, embora rara, também constituiu um fator predisponente para ocorrência desses cálculos (ZATZ, 2002). O excesso de oxalato na urina pode ocorrer como consequência da ingestão dietética de precursores de oxalato (FORRESTER; FORRESTER; ROUDEBUSH, 2007; GISSELMAN et al., 2009), como também em decorrência da ingestão de folhas verdes, como p.e. o espinafre e de outros alimentos, como, por exemplo, o amendoim. A restrição de cálcio por meio da dieta não deve ocorrer e o consumo de vitamina C deve ser evitado, pelo fato de o ácido ascórbico ser um precursor de oxalato (GISSELMAN et al., 2009).

Nossos resultados também estão de acordo com os encontrados em um estudo realizado com crianças portadoras de hipercalciúria idiopática, visto a ocorrência de hiperexcreção de cálcio em condições de normocalcemia. Entretanto, para se chegar a este diagnóstico, seria necessário excluir todas as outras possibilidades. A hipercalciúria idiopática é uma desordem metabólica comumente associada à litíase tanto em adultos quanto em crianças. Contudo, Rebelo e Mello

(1999) demonstraram, nestes pacientes, diferença nas proporções de citrato urinário entre os grupos estudados. Em comparação com o grupo controle, o grupo acometido pela doença excretou significativamente menos citrato e apresentou a relação citrato:creatinina urinária igualmente inferior, apesar da excreção urinária de oxalato, bem como a de cálcio não ter diferido estatisticamente entre os grupos. Os subgrupos de hipercalciúrica idiopática, sem cálculo e com cálculo não diferiram entre si quanto aos elementos avaliados, mas ambos subgrupos excretaram menos citrato do que o grupo controle. É válido, portanto, se admitir, mais uma vez, a possibilidade de que um déficit de citrato possa estar contribuindo para a formação dos cálculos renais em gatos. Aceita-se que a formação de cálculo resulte do desequilíbrio entre as forças promotoras e inibidoras de crescimento e agregação dos cristais de sais urinários supersaturantes, como o oxalato de cálcio (REBELO; MELLO, 1999), conforme já exposto.

5.1 SOBRE A OCORRÊNCIA DE NEFROLITÍASE E URETEROLITÍASE EM GATOS COM DRC

No atinente à doença renal crônica (DRC), ainda não foi estabelecido qual a verdadeira correlação entre o desenvolvimento de nefrolitíase e a ocorrência de DRC, se cada uma dessas doenças representa causa ou consequência uma da outra, ou ainda se as duas condições se desenvolvem de forma independente como reflexo de uma causa comum (ROSS et al., 1999; TILLEY; SMITH, 2003a,b; POLZIN; OSBORNE, 2005). De toda sorte, os dois eventos passaram a ser caracterizados de forma simultânea em gatos (ROSS et al., 1999; LEKCHAROENSUK et al., 2005; KYLES et al., 2005a; KYLES et al., 2005b; ZAID et al., 2011), sendo importante a investigação de ambas as infecções em gatos que manifestarem um ou outro problema.

Gisselman et al. (2009) descreveram que 2% a 3% dos cálculos submetidos aos centros de análise são provenientes do trato urinário superior (TUS). Entre 80 a 99% dos nefrólitos e ureterólitos advindos de gatos são compostos por CaOx (LING et al., 1998; HARDIE; KYLES, 2004; KYLES et al., 2005a; KIRK; BARTGES, 2006; CANNON et al., 2007; ROSS et al., 2007; LANGSTON et al., 2008; GISSELMAN et

al., 2009). Contudo, a verdadeira incidência da nefrolitíase em felinos pode estar sendo subestimada uma vez que existe uma grande limitação para análise de sua composição mineral. Comumente, os cálculos de CaOx encontram-se alojados na pelve renal, conferindo um aspecto predominantemente assintomático à doença (TILLEY; SMITH, 2003a,b; BARTGES; KIRK, 2004; NORSWORTHY, 2011). Além disso, a remoção cirúrgica nem sempre é indicada (ADAMS, 2013) e assim, uma pequena proporção de nefrólitos é submetida à análise quantitativa (GISSELMAN et al., 2009). Desta forma, o diagnóstico é quase sempre um achado acidental em exames radiográficos e ultrassonográficos (FOSSUM, 2001; TILLEY; SMITH, 2003a,b; BARTGES; KIRK, 2004; NORSWORTHY, 2011).

No presente estudo, o diagnóstico presuntivo de litíase renal e ou ureteral por CaOx foi realizado por meio da associação entre a localização anatômica do cálculo, pH urinário ácido e aspectos ultrassonográficos, conforme realizado por (ARONSON, 2006; PALM; WESTROPP, 2011). Outros aspectos podem constituir parâmetros para a sua classificação, como p.e. a cristalúria. Contudo, nem sempre ela encontra-se presente (PALM; WESTROPP, 2011). Ademais, os cristais de CaOx, quando encontrados na urina, podem não se relacionar a um cálculo renal desta mesma composição mineral (GISSELMAN et al., 2009; LITTLE, 2012). Em nosso estudo, apenas 13% dos gatos (6/46) portadores de DRC e cálculo manifestaram cristalúria. Destes, cinco eram de CaOx. No entanto, a cristalúria não foi uma condição apenas do grupo de estudo, sendo também encontrada no grupo controle (DRC sem cálculo). Nestes animais 16% (4/25) apresentaram cristais na urina. Estas proporções foram estatisticamente iguais ($p = 0,733$), indicando que não houve associação entre a presença de cristais urinários e a ocorrência de cálculos renais e ou ureterais nos gatos com DRC. Todavia, esse achado constitui um alerta de que a urina pode se encontrar supersaturada de minerais calculogênicos mesmo diante à condições de baixa densidade urinária. Durante a avaliação clínico patológica envolvendo 74 gatos, foi comum a observação de cristais de oxalato em lúmen tubular dos pacientes em estágio final da doença renal crônica, semelhantemente ao que ocorre em pacientes humanos em estágio similar da doença, especialmente os submetidos à diálise (Gaskell, 2006). Heiene et al. (2009) encontraram alterações renais associadas à presença de grande quantidade de cristais de oxalato em lúmen tubular no atinente à ocorrência de infiltrados de células mononucleares,

degeneração e atrofia de epitélio tubular renal, fibrose intersticial e periglomerular e dilatação tubular.

No presente estudo ficou evidente a elevada ocorrência de litíase renal e ou ureteral em gatos com DRC. Dentre os 72 gatos estudados, 47 (65,27%) receberam diagnóstico de nefrolitíase e ou ureterolitíase. Este dado corrobora ao de outros autores no qual há uma forte correlação entre as duas doenças (ROSS et al., 1999; KYLES et al., 2005; ZAID et al., 2011). Ross et al. (2007) encontraram nefrólitos em 47% dos 88 gatos estudados com DRC, em contraste à baixa prevalência descrita por estudos anteriores sobre a ocorrência de cálculos urinários de origem renal tanto em cães como em gatos (RUBIN, 1997; LING et al., 1998). Resultados similares foram encontrados por Kyles et al. (2005b) em que a DRC ocorreu tanto no momento do diagnóstico de litíase renal como também após o tratamento. As concentrações de creatinina permaneceram maiores do que o limite de referência em aproximadamente metade dos casos. Setenta e seis por cento (76%) dos gatos com litíase unilateral confirmados cirurgicamente ou por necropsia eram azotêmicos, indicando imparidade da função do rim contralateral ou azotemia pré-renal. A avaliação ultrassonográfica do rim contralateral desses gatos, sugeriu, de forma comum, doença renal preexistente. Apesar de os níveis sanguíneos de azotos terem estabilizado em alguns gatos, se mantiveram acima dos limites de referência na metade dos gatos tratados seis a doze meses depois do diagnóstico inicial de ureterolitíase (KYLES et al., 2005b).

Os nefrólitos e ureterólitos podem constituir tanto causa como consequência da DRC (ROSS et al., 1999; TILLEY; SMITH, 2003a,b; KYLES et al., 2005a; POLZIN et al., 2005), mas, independente disso, eles são considerados a maior causa de obstrução ureteral em felinos atualmente (FISCHER, 2006; ZAID et al., 2011), predispondo à ocorrência de pielonefrite e lesão compressiva do parênquima renal (CANNON et al., 2007; ADAMS, 2013 no prelo)¹¹. Alguns animais com nefrolitíase desenvolvem anormalidades consistentes com lesões renais tais quais a incapacidade em concentrar urina e azotemia, além de infecção do trato urinário (RUBIN, 1997). Na percepção de Ross et al. (2007), os nefrólitos não obstrutivos incidiram em impacto mínimo na progressão da DRC. Todavia, um estudo em ratos demonstrou que a simples presença de hiperoxalúria e cristais de CaOx é suficiente

¹¹ ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, p.1-5, 2013. (no prelo)

para induzir estresse oxidativo e lesões às células epiteliais renais (LI et al., 2009). Também foi proposto, de forma inversa, que lesões celulares sejam responsáveis pela retenção de cristais dentro dos túbulos renais, permitindo agregação, crescimento e formação de cálculos renais (LI et al., 2009) e que o estresse oxidativo é responsável pela maior gravidade da DRC em gatos (KEEGAN; WEBB, 2010). Em pacientes humanos os cálculos renais são considerados fatores predisponentes para a ocorrência de DRC. A nefrocalcinose e a deposição de cristais se correlacionam à redução progressiva da TFG e à evolução da DRC para estágios finais da DRC em pacientes jovens (RULE et al., 2009).

No presente estudo, os pacientes portadores de nefrolitíase e ou ureterolitíase apresentaram indícios de maior gravidade da doença renal, considerando-se similaridade entre o estágio da doença renal ($p=0,5613$) e a faixa etária entre os grupos. Segundo o estadiamento da DRC proposto pela IRIS - *International Renal Interest Society*, houve predominância dos gatos classificados no estágio II em ambos os grupos. Também não foi observada diferença estatística entre os dois grupos em relação à faixa etária ($p=0,274$), o que significa dizer que, a maior gravidade da DRC encontrada nos gatos portadores de nefrolitíase ou ureterolitíase não foi decorrente do processo natural de envelhecimento. A hipopotassemia, também associada à progressão da DRC não estava presente na maioria dos gatos do grupo de estudo e também não se mostrou diferente em relação ao grupo controle ($p=0,069$). As médias obtidas foram 4,35 mEq/L e 4,08 mEq/L, respectivamente.

Apesar das dimensões dos rins em relação ao plano longitudinal terem sido consideradas normais, entre 3,0 cm a 4,3 cm, conforme exposto por Barber (2006), os gatos portadores de cálculo apresentaram as principais medidas descritivas inferiores quando comparadas as do grupo de gatos sem cálculo em relação ao comprimento dos rins direito e esquerdo. O tamanho médio do rim direito foi de 3,25 cm e 3,61 cm em gatos com cálculo e sem cálculo, respectivamente ($p=0,009$). De forma semelhante, o tamanho do rim esquerdo diferiu entre os dois grupos ($p=0,048$), com médias de 3,21 cm para os gatos com DRC e a presença de cálculo e 3,69 cm para os gatos com DRC desprovidos de cálculo.

Em relação às outras alterações encontradas por meio do exame ultrassonográfico em ambos os grupos, não evidenciou-se, em ambos os grupos,

diferença em relação as observações relativas ao rim esquerdo ($p=0,687$). Porém, dentre as alterações diagnosticadas, a perda de definição córtico-medular foi mais representativa no grupo de estudo, sendo encontrada em nove gatos (18,3%), e em apenas dois gatos do grupo controle (7,6%). As alterações ultrassonográficas observadas no rim direito foram, em frequência (%), proporcionalmente maiores no grupo de estudo ($p<0,001$). Em 57,4% dos gatos portadores de DRC e cálculo, a lesão preponderante foi representada pela perda de definição córtico medular em 34% dos pacientes ($n=16$), enquanto que no grupo controle essa mesma alteração estava presente em apenas dois animais (7,14%). Conclui-se, diante disso, que a doença renal nos gatos portadores de DRC e cálculo renal e ou ureteral possui característica difusa, principalmente no que se refere ao rim direito. De acordo com Silva et al. (2008), as doenças que envolvem os rins de modo difuso podem provocar aumento da ecogenicidade cortical renal com intensificação da definição córtico-medular ou perda da definição entre a córtex e a medular renal. Ademais, o rim direito foi o mais acometido por cálculos ($n=33$), assim como o ureter direito ($n=28$), ao passo que no rim esquerdo e ureter esquerdo os cálculos foram encontrados em 28 gatos e sete gatos, respectivamente.

Ainda referente ao rim direito, outras alterações se distribuíram entre formato globoso ($n=4$), pelve dilatada ($n=3$), presença de nódulo renal ($n=2$), atrofia ou áreas de infarto na cortical ($n=2$). Entre os gatos do grupo controle, o formato globoso dos rins foi o achado mais comum, encontrado em 3 gatos (10,78%).

O decréscimo da capacidade de concentração urinária, encontrada no grupo com cálculo foi demarcada por uma diferença estatisticamente relevante da densidade urinária ($p= 0,013$). Enquanto a mediana da densidade urinária obtida no grupo com cálculo foi de 1,030, no grupo desprovido de cálculo foi de 1,050. Resultados semelhantes foram observados no estudo de Zaid et al. (2011) em que 80% dos pacientes azotêmicos também apresentaram densidade urinária baixa. A inabilidade em concentrar a urina pode ocorrer como resultado da DRC, ou como consequência de hipercalcemia e hipopotassemia (BARBER, 2006), sendo recomendado, em situações que cursam com poliúria e polidipsia (PU, PD), excluir a possibilidade de diabetes insipidus nefrogênica, visto que nesta doença o único sintoma encontrado pode ser a PU e PD (NICHOLS, 2001).

Na hipercalcemia há uma resistência à ação do hormônio antidiurético nos túbulos coletores, contribuindo para a poliúria (NICHOLS, 2001). Embora tenha sido

encontrada semelhança estatística entre os dois grupos em relação às concentrações séricas de cálcio iônico ($p=0,445$), houve uma tendência da mediana ao limite superior da normalidade, ou seja 1,39 mg/dL. Dentre 46 gatos portadores de DRC e cálculo, 16 apresentaram hipercalcemia iônica (34%). Isso explica, em partes, os menores valores de PTHi obtidos, como sugerido por Barber (2004). A medida de correlação de Pearson avaliada entre o PTHi e o cálcio total, PTHi e cálcio iônico em gatos com DRC diante a presença ou ausência de cálculo de origem renal aponta ausência de evidência estatística de correlação linear, apesar de ter sido observado uma tendência de correlação negativa ($p = 0,0595$) entre o PTHi e o cálcio iônico no grupo com DRC e com cálculo.

No que se refere à quantificação do PTHi, não houve diferença estatística entre os gatos com DRC e a presença de cálculo e os gatos com DRC desprovidos de cálculo ($p=0,372$). Os valores da medianas foram 0,40 pmol/L em ambos os grupos, valor este considerado dentro dos limites de normalidade. Os níveis deste hormônio encontraram-se superiores aos valores de referência em 3/46 gatos do grupo de estudo e apenas em um paciente do grupo controle (1/23). Em contra partida, encontrou-se reduzido em 43,5% dos pacientes do grupo de estudo (20/46) e 45,8% dos pacientes do grupo controle (11/26). Também não houve alteração significativa no que tange à concentração de fosfato inorgânico ($p=0,692$). Os valores das medianas foram 4,70mg/dL e 4,30 mg/dL para os gatos portadores de cálculo e desprovidos de cálculo, respectivamente. Curiosamente, a hiperfosfatemia ocorreu em 14,9% dos gatos do grupo de estudo (7/47) e em 12% dos gatos do grupo controle (3/25). Assim, não foi possível determinar a ocorrência de HPTSR em nenhum dos grupos, com exceção dos quatro gatos acima relacionados. Entretanto, não se pode descartar a possibilidade do hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) estar envolvido na etiopatogenia desses cálculos. A ocorrência do HPTSR pode estar sendo subestimada uma vez que a determinação dos níveis séricos de fosfato isoladamente pode não representar fidedignamente tal enfermidade (BARBER; ELLIOT, 1998; JONATHAN, 2009; KIDDER; CHEW, 2009) e já existem marcadores que indicam sua existência antes de haver aumento do PTHi. O FGF 23 - *fibroblast growth factor 23*, recentemente validado para a espécie felina, quando elevado no sangue, além de representar um mecanismo compensatório secundário à distúrbios relacionados à homeostase do fósforo, também se correlaciona a uma menor taxa de filtração glomerular, à medida que seu clearance é menor em gatos

com DRC (FINCH et al., 2013; GEDDES et al., 2013). Ademais, o hiperparatireoidismo secundário renal pode ocorrer como consequência da deficiência de vitamina D (BARBER, 2004), por hora não mensurada no presente estudo.

O produto de multiplicação entre o cálcio e o fósforo foi considerado estatisticamente o mesmo para os dois grupos, ou seja, sua distribuição foi semelhante em ambos os grupos ($p=0,619$). No entanto, no grupo com DRC e cálculo, o valor de $Ca \times P$ foi aproximadamente a metade do que no grupo controle.

Sabe-se que, quanto mais concentrada a urina, maior saturação de cálcio e ácido oxálico e maior risco da formação de cristais. Sabe-se também que, os gatos possuem habilidade de produzir urina concentrada, até 1,080 e que grande parte dos gatos portadores de cálculo de $CaOx$ possuem densidade urinária superior a 1,040 (KIRK; BARTGES, 2006). No entanto os resultados encontrados no presente estudo demonstram que outros aspectos precisam ser levados em consideração durante a abordagem da nefrolitíase e ureterolitíase em felinos, visto a sua ocorrência mesmo diante a condições de baixa densidade urinária, como a demonstrada nos gatos em estágios iniciais da DRC. Assim, para o manejo preventivo é necessário ir além de estimular a ingestão hídrica, principalmente nos gatos em estágios avançados da DRC em que não há polidipsia compensatória à poliúria, com consequente desidratação. Além disso, as taxas de recorrência podem se aproximar a 60%, independente do tratamento instituído. Desta forma, é importante monitorizar por meio de exames bioquímicos, eletrolítico, urinário e ultrassonográfico a existência de alterações elucidadas como fatores de risco (GISSELMAN et al., 2009), em associação a alterações de manejo alimentar.

Para profilaxia da nefrolitíase, talvez o mais importante e o mais corrigível seja o baixo fluxo urinário, responsável por aumentar a concentração de todos os precipitáveis. (ZATZ, 2002), embora sejam preconizadas terapias capazes de reduzir a supersaturação urinária com substâncias calculogênicas (LULICH et al., 2004). Nos gatos com DRC, medidas adicionais são necessárias.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

De acordo com as condições que o presente estudo foi realizado, pode-se concluir que:

- evidenciou-se uma elevada ocorrência de cálculos renais em gatos com DRC, representada por 65,27% da população estudada. Nestes pacientes a progressão da doença renal foi mais significativa.
- A hipercalcúria foi uma alteração relevante, no entanto, não foi possível identificar com precisão a sua causa.
- A detecção de cálculos de origem renal no momento do diagnóstico da DRC não é suficiente para determinar se a sua presença representa causa ou consequência da DRC. Para isso seria necessário acompanhar de forma longitudinal os pacientes antes de a DRC ocorrer e, a partir daí, monitorar a formação de cálculos renais.
- Novos estudos são necessários para identificar a participação do HPTSR em gatos com DRC e cálculos de origem renal, assim como a ocorrência de hipercalcúria idiopática.
- Há necessidade de testar novas medidas preventivas para o desenvolvimento de cálculo renal em gatos, como, por exemplo, o uso de antioxidantes, com intuito de evitar danos celulares nos rins, responsáveis por predispor a formação de cálculos.

LIMITAÇÕES
DO ESTUDO

7- LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Avaliação pontual dos gatos com DRC, ou seja, o momento que representa o desenvolvimento do cálculo para correlacionar os fatores antes e depois não foi designado, e, portanto, não é possível inferir que os resultados obtidos determinam riscos para ocorrência ou não de cálculo nos gatos com DRC. Para inferir o risco, seria necessário avaliar os gatos com DRC em vários momentos e determinar o que mudou no curso da doença.
- Grupo de estudo composto por gatos atendidos pela primeira vez (sem tratamento nenhum) vs. gatos encaminhados pelo Hovet (com estabilização prévia, embora não no momento da participação da pesquisa).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ADAMS, L.G. Ureteral dilemma: nonsurgical management of ureteroliths. **Hills Symposium on Lower Urinary Tract Disease**, Florida. Proceedings... 2007.

ARONSON, L.R.; KYLES, A.E.; PRESTON, A.; DROBATZ, K.J.; GREGORY, C.R. Renal transplantation in cats with calcium oxalate urolithiasis: 19 cases (1997-2004). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.228, n.5, p.743-749, 2006.

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

BARBER, P.J. Rins. In: Chandler, E.A.; Gaskell, C.J.; Gaskell, R.M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**, Rio de Janeiro: Roca, 2006. p. 231-255.

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

BARTGES, J.W.; KIRK, C.; LANE, I.F. Update: management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Small Animal**, v. 34, n.4, p.969-987, 2004.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. **Estatística Básica**. 7ª. ed. São Paulo: Saraiva, 2011.

CANNON, A.B.; WESTROPP, J.L.; RUBY, A.L.; KASS, P.H. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). **Journal of North American Veterinary Medicine Association**. v.231, n.4, p.570-576, 2007.

CHING, S.V.; FETTMAN, M.J.; DWAYNE W.H.; NAGODE, L.A. The effect of chronic dietary acidification using ammonium chloride on acid-base and mineral metabolism in the adult cat. **The Journal of Nutrition**, p.902-915, 1989.

DALBY, A.M.; ADAMS, L.G.; SALISBURY, S.K. BLEVINS, W.E. Spontaneous retrograde movement of ureteroliths in two dogs and five cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.229, n.7, p. 1118-1121, 2006.

DOMINGOS, F.; SERRA, A. História da litíase urinária - os primórdios da nefrologia. **Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão**, v. 18 , n.3, 143-153, 2004.

FELDMAN, E.C. Disorders of parathyroid glands. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1995, p.1437-1461.

FISCHER, J.R.; LANE, I.F.; STOKES, J. Acute postrenal azotemia: etiology, clinicopathology, and pathophysiology. **Compendium Continuing Education for Veterinarians**, p. 521-533, 2009.

FISCHER, J.R. Acute ureteral obstruction. In: AUGUST, J.R. **Feline Internal Medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006, p.379-387.

FINCH, N.C.; GEDDES, R.F.; SYME, H.M.; ELLIOT, J. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) Concentrations in Cats with Early Nonazotemic Chronic Kidney Disease (CKD) and in Healthy Geriatric Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n.2, p..227-233, 2013.

FORRESTER, S.D.; ROUDEBUSH, P. Evidence-based management of feline lower urinary tract. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Small Animal**, v.37, p.533-558, 2007.

FOSSUM, T. W. Cirurgia dos rins e dos ureteres. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2001, p.510-532.

GEDDES, R.F.; FINCH, N.C.; SYME, H.M. Fibroblast Growth Factor 23 in Feline Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p.632-767, 2013.

GERSHOFF, S.N.; FARAGALLA, F.F.; NELSON, D.A.; ANDRUS, S.B. Vitamin B6 deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. **American Journal of Medicine**, p.72-80, 1959.

GIOVANINNI, L.H.; KOGIKA, M.M. ; LUSTOZA, M.D.; RECHE JR, A.; WIRTHL, V.A.B.F.; SIMÕES, D.M.N.; COELHO, B.M. Serum intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n.2, p.229-235, 2013.

GISSELMAN, K.; LANGSTON, C.; PALMA, D.; McCUE, J. Calcium Oxalate Urolithiasis. **Compedium Continuing Education for Veterinarians**, v.31, n.11, p.496-502, 2009.

GONZALEZ, F.D.; DUARTE, F.; BRUM, A.; CAPP, C.; LA ROSA, V.; WEISSHEIMER, C.; PIGATTO, J.A.; LACERDA, L. Plasma and urine levels of calcium, phosphorus and magnesium in growing cats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 1, p. 39-43, 2003.

HARDIE, E.M.; KYLES, A.E. Management of ureteral obstruction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice North American Small Animal Practice**; v. 34, n. 4, p.989-1010, 2004.

HEIENE, R.; RUMSBY, G.; ZIENER, M.; DAHL, S.A.; TIMS, C.; TEIGE, J.; OTTESEN, N. Chronic kidney disease with three cases of oxalate-like nephrosis in ragdoll cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 474-480, 2009.

HESSE, A.; NEIGER, R. **A colour handbook of urinary stones in small animal medicine**. London: Royal Calun and Manson Publishing Ltd, 2009, 176p.

HOSTUTLER, R.A.; CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Small Animal**, v. 35, p.147-170, 2005.

IRIS. INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD**. 2009. Available in: < http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf >. Acesso em: 10jun2013.

JONATHAN, E. Hyperphosphatemia and feline chronic kidney disease. INTERNATIONAL SCIVAC CONGRESS. 2009. Rimini, Italy. **Proceedings...** 2009.

JUNG, C. Clinical assessment. In: HOLT, P.E. **Urological disorders of dog and cat. Investigation, diagnosis e treatment**. London: Manson Publishing, 2008, p. 9-13.

KEEGAN, R.F.; WEBB, C.B. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p.514-519, 2010.

KIDDER, C.; CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: What's out there? **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v.11, p. 913-924, 2009.

KIRK, C.A.; BARTGES, J.W. Dietary considerations for calcium oxalate urolithiasis. In: AUGUST, J.R. **Feline Internal Medicine**. St.Louis: Elsevier Saunders, 2006, p.423-433.

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.

KYLES AE, HARDIE EM, WOODEN BG; ADIN. C.A.; STONE, E.A.; GREGORY, C.R.; MATHEWS, K.G; COWGILL, L.D.; VADEN, S.; NYLAND, T.G.; LING, G.V. Clinical, clinico-pathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). **Journal of North American Veterinary Medicine Association**, v. 226, p.932-936, 2005a.

LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for cats: A clinical tool. **Feline Practice**, v. 25, p.13-17,1997.

LANGSTON, C.; GISSELMAN, K.; PALMA, D.; McCUE, J. Diagnosis of urolithiasis. **Compedium Continuing Education for Veterinarians**, v.30, n.8, p.447-455, 2008.

LEKCHAROENSUK, C.; LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; KOEHLER,L.A.; URLICH, L.K.; CARPENTER, K.A.; SWANSON,L.L. Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.217, n.4, p.520-525, 2000.

LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; PUSOONTHORNTHUM, R.; KIRK,C.A.; URLICH, L.K.; LOEHLER,L.A.; CARPENTER, K.A.; SWANSON,L.L. Association between dietary factors and feline calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate uroliths. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.219, p.1228-1237, 2001.

LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; ALBASAN, H.; ULRICH, L.K.; KOEHLER, L.A.; CAPENTER, K.A.; SWANSON, L. L.; PEDERSON, L.A. Trends in frequency of calcium oxalate uroliths in the upper urinary tract of cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.41, p.39-46, 2005.

LING, G.V.; RUBBY, A.L.; JOHNSON, D.L.; THURMOND, M.; FRANTI, C.E. Renal Calculi in Dogs and Cats: Prevalence, Mineral Type, Breed, Age, and Gender Interrelationships (1981–1993). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 1, p. 11–21, 1998.

LITTLE, S. E. **The Cat. Clinical Medicine and Management**. St.Louis: Elsevier Saunders, 2012.1399p.

LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; LEKCHAROENSUK, C.; KIRK, C.A.; BARTGES, J.W. Effects of diet on urine composition of cats with oxalate urolithiasis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, p.185-191, 2004.

LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A. Upper tract uroliths: questions, answers, questions. In: AUGUST, J.R. **Consultations in Feline Internal Medicine**. St.Louis: Elsevier Saunders, 2006. p. 399-406.

LUNN, K.F. Managing the patient with polyuria and polydipsia. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. St.Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p.844-850.

McCLAIN, H.M.; BARSANTI, J.A.; BARTGES, J.W. Hypercalcemia and calcium oxalate urolithiasis in cats: a report of five cases. **Journal of the Animal Hospital Association**, V.35, p.297-301, 1999.

MOCHIZUKI, M.; MORIKAWA, M.; YOGO, T.; URANO, K.; ISHIOKA, K.; HONDO, R.; UEDA, F.; SAKO, T.; SAKURAI, F.; YUMOTO, N.; TAGAWA, M. The distribution of several elements in cat urine and the relation between the content of elements and urolithiasis. **Biological Trace Element Research**, Nov, 2010.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p.547-561, 583-587.

NICHOLS, R. Polyuria and Polydipsia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practices of North America Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 833, 2001.

NORSWORTHY, G.D. Urolithiasis. In: NORSWORTHY, G.D.; CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. **The feline Patient**. Iowa: Willey Blackwell, 2011, p.538-542.

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; KRUGER, J.M.; ULRICH, L.U.; KOEHLER, L.A. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: Perspectives from the Minnesota Urolith Center. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice North American Animal Practice**, v.39, p. 183-197, 2008.

PALM, C.; WESTROPP, J. Cats and calcium oxalate. Strategies for managing lower and upper tract stone disease. **Journal of feline Medicine an Surgery**, v.13, p.,651-660, 2011.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ADAMS, L.D.; O' BRIEN, T.D. Dietary management of canine and feline chronic renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practices of North America Small Animal Practice**, v.19, n.3, p.539-560, 1989.

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: Willians & 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. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, p.1634-1662.

POLZIN DJ, OSBORNE C.A, ROSS S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER SJ, FELDMAN E C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St.Louis: Elsevier Sauders,2005, p. 1756-1785.

REBELO, M.A.P.; MELLO, M.E.R. Excreção do citrato e oxalato urinários das crianças com diagnóstico prévio de hipercalciúria idiopática. Medicina On line - **Revista Virtual de Medicina**, v. 2 , n. 6, 1999. Disponível em: http://www.medonline.com.br/med_ed/med6/mariali.htm. Acesso em: 12 de maio 2013.

ROBINSON, M.R.; NORRIS, R.D.; SUR, R.L.;PREMINGER, G.M. Urolithiasiss: not just a 2-legged animal disease. **The Journal of Urology**, v.179, p.46-52, 2008.

ROSS, S.J.; OSBORNE, C.A., LULICH J.P. et al. Canine and feline nephrolithiasis. Epidemiology, detection, and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice North American Small Animal Practice** v. 29, p. 231-50, 1999.

ROSS, S. J.; OSBORNE, C.A., LEKCHAROENSUK, C.; KOEHLER, A.; POLZIN, D.J. A case-control study of the effects of nephrolitiasis in cats with chronic kidney disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 230, n.12:1854-59, 2007.

RUBIN, S.I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. Review. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice North American Small Animal Practice**, v. 27, n. 6, p.:1331-1354,1997.

RULE, A.D.; BERGSTRALH, E.J.; MELTON, J.; LI, X.;WEAVER, A.L.; LIESKE, J.C. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society Nephrology**, vol 4, p.804-811, 2009.

SCHENCK, P.A.; CHEW, D.J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 74, p.209-213, 2010.

SCHENCK, P.A.; CHEW, D.J. Calcium: total or ionized? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Small Animal**, v.38, p.497-502, 2008.

SILVA, V.C.; MAMPRIM, M.J.; VULCANO, L.C. Ultrassonografia no diagnóstico das doenças renais em pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, v.15, n.3,p.435-444, 2008.

TILLEY, L.P., SMITH, F.W.K. **Consulta Veterinária em 5 minutos**. São Paulo: Ed.Manole, 2003a. p.1004-1005.

TILLEY, L.P., SMITH, F.W.K. **Consulta Veterinária em 5 minutos**. São Paulo: Ed.Manole, 2003b. p.1156-1157.

ZAID, M.S.; BERENT, C,W.; CACERES, A. Feline Ureteral Strictures: 10 cases (2007-2009).**Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. :222-229,2011.

ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2002. 328p.

WALDRON, D.R. nephrolith removal. In: NORSWORTHY, G.D.; CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. **The feline Patient**. Iowa: Willey Blackwell, 2011a, p. 670-672.

WALDRON, D.R. Ureterolith removal. In: NORSWORTHY, G.D.; CRYSTAL, M.A.; GRACE, S.F.; TILLEY, L.P. **The feline Patient**. Iowa: Willey Blackwell,, 2011b, p.707-708.

APÊNDICES

APÊNDICE A- Dados individuais dos pacientes do grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

PACIENTE	RAÇA	IDADE (anos)	SEXO
1	Persa	9	Fêmea
2	SRD	7	Fêmea
3	SRD	4	Fêmea
4	Exótico	12	Macho
5	Persa	7	Macho
6	Siamês	13	Fêmea
7	SRD	5	Macho
8	SRD	8	Macho
9	Siamês	7	Macho
10	SRD	8	Macho
11	SRD	8	Fêmea
12	Maine Coon	4	Macho
13	Norueguês da Floresta	1	Macho
14	Persa	3	Fêmea
15	SRD	7	Macho
16	SRD	9	Fêmea
17	Siamês	14	Fêmea
18	SRD	7	Macho
19	Maine Coon	6	Fêmea
20	Siamês	5	Macho
21	SRD	11	Fêmea
22	SRD	12	Fêmea
23	SRD	7	Macho
24	Persa	11	Fêmea
25	SRD	7	Fêmea
26	Maine coon	7	Fêmea
27	Maine Coon	4	Fêmea
28	SRD	9	Fêmea
29	SRD	6	Fêmea
30	SRD	8	Macho
31	Maine coon	4	Fêmea
32	Maine coon	11	Fêmea
33	SRD	15	Fêmea
34	SRD	13	Fêmea
35	Persa Himalaio	7	Fêmea

(Conclusão)

PACIENTE	RAÇA	IDADE (anos)	SEXO
36	SRD	8	Fêmea
37	SRD	9	Fêmea
38	SRD	17	Macho
39	Maine Coon	5	Macho
40	Maine Coon	5	Fêmea
41	Maine Coon	5	Fêmea
42	SRD	7	Macho
43	SRD	12	Fêmea
44	Siamês	10	Fêmea
45	SRD	9	Macho
46	SRD	18	Fêmea
47	Maine Coon	5	Fêmea

APÊNDICE B- Dados individuais dos pacientes do grupo controle (DRC sem cálculo renal e ou ureteral) segundo a raça, idade e sexo - São Paulo - 2011-2012

PACIENTE	RAÇA	IDADE (anos)	SEXO
48	American Wire Hair	8	Macho
49	SRD	9	Macho
50	Siamês	16	Fêmea
51	Maine Coon	4	Macho
52	SRD	12	Macho
53	SRD	14	Macho
54	Maine Coon	4	Macho
55	Maine Coon	12	Macho
56	SRD	2	Macho
57	SRD	6	Macho
58	Persa	3	Fêmea
59	Maine Coon	2,4	Fêmea
60	Maine Coon	3	Macho
61	Siamês	7	Macho
62	SRD	16	Fêmea
63	SRD	7	Macho
64	Persa	7	Macho
65	Siamês	6	Macho
66	SRD	12	Macho
67	Siberiano	0,8	Fêmea
68	Maine Coon	2	Macho
69	SRD	12	Macho
70	Siamês	9	Macho
71	SRD	4	Macho
72	Persa	5	Macho

APÊNDICE C- Estadiamento da DRC de acordo com a IRIS - *International Renal Interest Society* - São Paulo - 2011-2012

Estágio I	Não azotêmico Creatinina: < 1,6 mg/dL	Paciente assintomático
Estágio II	Azotemia discreta Creatinina: 1,6 mg/dL - 2,8 mg/dL	Sintomas leves ou ausentes
Estágio III	Azotemia moderada Creatinina: 2,9mg/dL - 5,0 mg/dL	Possibilidade de sintomatologia sistêmica
Estágio IV	Azotemia grave Creatinina: > 5,0 mg/dL	Sintomas sistêmicos presentes

APÊNDICE D- Subestadiamento da DRC de acordo com o risco de hipertensão arterial sistêmica- São Paulo - 2011-2012

CATEGORIA DE RISCO	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	RISCO DE LESÃO À ORGÃOS ALVO
0	<150	<95	Mínimo
1	150-159	95-99	Baixo
2	160-179	100-119	Moderado
3	≥ 180	≥ 120	Elevado

APÊNDICE E- Valores individuais dos pacientes do grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) segundo os valores obtidos da PAS, PAM, PAD - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

PACIENTE	ESTÁGIO IRIS	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
1	4	128	103	92	100
2	4	160	134	113	195
3	3	131	111	98	170
4	3	155	132	115	195
5	3	151	122	107	165
6	2	188	154	133	185
7	2	157	137	119	190
8	2	140	110	93	---
9	3	143	107	103	190
10	2	119	93	78	155
11	2	120	99	88	160
12	2	125	95	74	170
13	2	120	93	77	135
14	2	146	108	87	195
15	4	134	109	96	170
16	2	172,5	138,3	116,6	---
17	2	152,5	133,7	117,5	150
18	2	154	132	119	---
19	2	166	135	119	230
20	3	155	128	114	195
21	2	164	142	126	170
22	4	127	103	88	190
23	2	123	100	88,3	NF
24	2	149	125	111	185
25	2	164	113	85	185
26	2	128	121	82	175
27	2	135	109	94	160
28	2	170	148	124	---
29	2	136	114	100	145
30	3	131	108	92	210
31	2	136	114	98	230
32	2	145	119	104	240
33	2	168	133	116	220
34	3	193	164	145	220

(Conclusão)

PACIENTE	ESTÁGIO IRIS	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
35	2	145	121	105	160
36	2	142	118	103	220
37	4	214	168	143	195
38	3	133	115	99	165
39	2	125	95	74	170
40	2	136	95	70	135
41	2	141	135	113	195
42	2	158	125	107	190
43	4	133	115	94	240
44	3	166	128	108	---
45	2	158	122	102	175
46	2	240	178	139	190
47	2	125	98	77	135

--- Não realizado

APÊNDICE F- Valores individuais dos pacientes do grupo controle (DRC sem cálculo renal e ou ureteral) segundo os valores obtidos da PAS, PAM, PAD - São Paulo - 2011-2012

PACIENTE	ESTÁGIO IRIS	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
48	4	144	112	94	210
49	2	136,2	115	102,5	170
50	2	194	160	138	---
51	2	115	90	80	175
52	2	201,6	148,3	120	---
53	3	128	131	113	120
54	2	133	111	96	185
55	3	139	113	108	---
56	2	165	131	111	---
57	2	145	119	105	195
58	2	127,5	100,8	85,8	165
59	2	153	111	89	210
60	2	137,50	114	73,33	205
61	2	155	119	99	180
62	4	180	---	120	---
63	2	123,33	107,5	98,33	130
64	3	159	133	119	150
65	2	155	133,33	118,33	160
66	2	160	131	113	205
67	2	160	120	100	175
68	2	127	102	96	---
69	2	162	141	127	160
70	2	147,5	115,8	100,8	170
71	2	171,6	126,6	101,6	205
72	2	159	125	100	205

--- Não realizado

APÊNDICE F- Valores individuais dos pacientes do grupo controle (DRC sem cálculo renal e ou ureteral) segundo os valores obtidos da PAS, PAM, PAD - São Paulo - 2011-2012

PACIENTE	ESTÁGIO IRIS	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
48	4	144	112	94	210
49	2	136,2	115	102,5	170
50	2	194	160	138	---
51	2	115	90	80	175
52	2	201,6	148,3	120	---
53	3	128	131	113	120
54	2	133	111	96	185
55	3	139	113	108	---
56	2	165	131	111	---
57	2	145	119	105	195
58	2	127,5	100,8	85,8	165
59	2	153	111	89	210
60	2	137,50	114	73,33	205
61	2	155	119	99	180
62	4	180	---	120	---
63	2	123,33	107,5	98,33	130
64	3	159	133	119	150
65	2	155	133,33	118,33	160
66	2	160	131	113	205
67	2	160	120	100	175
68	2	127	102	96	---
69	2	162	141	127	160
70	2	147,5	115,8	100,8	170
71	2	171,6	126,6	101,6	205
72	2	159	125	100	205

--- Não realizado

APÊNDICE G- Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio ionizado, potássio e paratormônio intacto. Os pacientes identificados pelos números entre 1 a 47 pertenciam ao grupo de estudo (DRC com cálculo renal e ou ureteral) - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

Paciente	Estágio IRIS	Uréia	Creat	Ca	P	Ca ⁺⁺	PTHi	pH venoso	HCO ₃ ⁻	Na	K	pH u	densidade urinária	Cristal úria	Ca x P	FEca
1	4	217,9	5,9	9,5	8	1,386	0	7,217	14,5	154	4,21	5	1,023	Não	76,0	0,5986
2	4	134,1	5,5	11	5,8	1,354	0,5	7,296	24,3	156,6	5,69	6	1,016	Não	63,8	2,8497
3	3	124,1	3,9	10,3	4,7	1,461	0,8	7,16	15,6	156,9	4,51	5	1,023	Não	48,4	1,6161
4	3	97,1	2,9	9,6	4,6	1,298	1,7	7,308	18,4	151,8	4,31	6	1,02	Não	44,2	0,6118
5	3	102,1	3	11,2	4,9	1,58	0	7,318	20,3	156,4	4,34	6	1,03	Sim	54,9	2,4032
6	2	52,7	1,8	8,9	4,3	1,28	0,4	7,219	23	159,5	3,9	7	1,025	Não	38,3	0,1703
7	2	104,5	2,7	9,7	3	1,45	0,4	7,341	17	154	3	7	1,033	Não	29,1	0,3880
8	2	90	2,5	8,9	2,8	1,357	0,3	7,359	19	151,6	4,1	6	1,046	Não	24,9	0,0646
9	3	98,5	2,9	10,6	5,2	1,383	0	7,186	19,2	155,4	4,44	5	1,015	Não	55,1	0,0528
10	2	67,5	2,8	8,8	4,8	1,367	0,7	7,327	18,3	157,4	3,66	6	1,037	Não	42,2	0,1709
11	2	96,8	2,4	12,1	3,8	1,691	0	7,366	17,1	151	3,74	6	1,033	Não	46,0	0,8914
12	2	63,6	1,6	9,2	4,6	1,439	0,3	7,338	19,8	154,5	3,71	6	1,05	Sim	42,3	0,1541
13	2	65,9	1,6	9	4,8	1,46	0,3	7,329	20,3	153,3	4,29	6	1,04	Não	43,2	0,1233
14	2	72,7	1,9	14,4	4,7	2,014	0	7,283	17,2	153,4	4,1	5	1,04	Sim	67,7	3,2526
15	4	371,7	10,1	12,1	12,6	1,338	0,7	7,125	12	147,5	3,26	5	1,017	Não	152,5	7,0893
16	2	61	2,1	10,9	3,1	1,447	---	7,184	16,6	152,7	5,24	7	1,041	Não	33,8	0,2296
17	2	103,4	1,9	10,1	5,8	1,424	0,8	7,217	19,5	152,2	4,37	5	1,031	Não	58,6	0,5785
18	2	83,8	2,2	10	4,3	1,393	0,6	7,339	19,2	154,1	3,54	6	1,043	Não	43,0	0,1225
19	2	70,4	2	9,9	6,5	1,424	0,3	7,27	14,7	159	4,49	6	1,025	Sim	64,4	0,9240
20	3	70,6	2,9	11,2	2,4	1,407	0,3	7,353	19,9	153,4	3,5	5	1,027	Não	26,9	0,4527
21	2	69,3	2,3	10,9	2,8	1,49	0,3	7,283	18	153,1	4,89	5	1,036	Não	30,5	0,3835

(Conclusão)

Paciente	Estágio IRIS	Uréia	Creat	Ca	P	Ca ⁺⁺	PTHi	pH venoso	HCO ₃ ⁻	Na	K	pH u	densidade urinária	Cristal úria	Ca x P	FEca
22	4	233,5	6,21	10,5	11	1,387	3,7	7,043	10,4	154,9	4,49	5,5	1,015	Não	115,5	---
23	2	82,4	1,98	9,64	3,58	1,42	1,2	7,278	18,9	155	4,27	6	1,04	Não	34,5	0,1499
24	2	91,1	2,53	9,43	4,36	1,244	0,6	7,39	25,9	153,5	3,38	5	1,026	Não	41,1	0,3639
25	2	57,4	1,76	10,7	4,3	1,477	0	7,383	17,9	153,8	4,9	5,5	1,035	Não	46,0	0,1109
26	2	34,3	1,7	9,5	5,5	1,392	0,6	7,282	18,9	156,5	4,72	6	1,05	Não	52,3	0,1368
27	2	75,3	1,6	7,9	4,2	1,208	0,4	7,381	22,5	152,5	4,37	7	1,044	Não	33,2	0,7228
28	2	50,9	1,8	9,6	4,9	1,343	0,3	7,327	19,8	153,5	4,55	7	1,05	Sim	47,0	0,0620
29	2	85	1,9	9,7	3,8	1,243	6,9	7,271	17,2	153,8	4,6	6	1,025	Não	36,9	0,2958
30	3	123,4	4,1	9,9	9,5	1,422	1,3	7,108	11,4	153,8	4,63	6	1,019	Não	94,1	2,1292
31	2	50,9	1,7	8,92	5,08	1,349	0,3	7,257	18,3	156,9	4,63	7	1,05	Não	45,3	0,5611
32	2	54,8	2,1	9,8	5,3	1,4	0,3	7,276	17,9	155,4	4,04	6	1,035	Não	51,9	0,6089
33	2	82,7	2,3	9,6	4,2	1,375	1,7	7,239	13,6	157,6	4,09	5	1,027	Não	40,3	0,1798
34	3	148,3	4,35	11,15	5,43	1,349	5,7	7,229	18,2	156,2	4,91	6	1,02	Não	60,5	3,0716
35	2	68,7	1,9	13,2	4,2	1,786	0	7,26	21,9	155	5,12	5,5	1,025	Não	55,4	4,4906
36	2	60,1	2,26	10,12	2,84	1,389	0,5	7,297	16,4	153,4	4,18	6	1,037	Sim	28,7	0,2209
37	4	305	7,2	10,8	5,6	1,324	1,1	7,24	19	155,6	4,83	7	1,017	Não	60,5	8,8288
38	3	166,7	3,1	9,7	5,7	1,389	1,6	7,212	15,5	154,9	4,52	7	1,018	Não	55,3	1,4500
39	2	58	2,1	10,3	4,9	1,368	0,3	7,292	15,6	154,6	4,64	7	1,042	Não	50,5	---
40	2	42	1,6	8,8	6,2	---	0,3	---	---	---	---	6	1,047	Não	54,6	0,1364
41	2	48,8	1,6	9,7	5	1,374	0,4	7,382	20,2	150,3	3,62	6,5	1,050	Não	48,5	0,0765
42	2	69,5	1,82	10,15	3,34	1,345	0	7,313	18,7	151,3	4,35	5,5	1,03	Não	33,9	0,9354
43	4	185	5,83	9,79	14,55	1,344	0,4	7,056	11,9	152,2	4,44	5	1,016	--	142,4	2,9775
44	3	98,6	2,9	9,8	3,6	1,368	0,7	7,186	19	157	5,1	6	1,033	Não	35,3	0,3051
45	2	50,6	2,3	11,2	4,7	1,367	0,3	7,238	20,1	155,4	5,51	6	1,02	Não	52,6	0,6334
46	2	60,1	2	9,1	3,3	1,307	0,4	7,189	20,5	158,3	5	8	1,019	Não	30,0	1,2146
47	2	55,7	1,9	9,1	4,9	1,393	0,6	7,343	18,4	151,8	3,92	6	1,050	Não	44,6	0,0650

APÊNDICE H- Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio total, cálcio ionizado, potássio e paratormônio intacto. Os pacientes identificados pelos números entre 48 e 72 pertenciam ao grupo controle (DRC sem cálculo) - São Paulo - 2011-2012

(Continua)

Paciente	Estágio IRIS	Uréia	Creat	Ca	P	Ca ⁺⁺	PTH _i	pH venoso	HCO ₃ ⁻	Na	K	pH _u	densidade urinária	Cristalúria	Ca x P	FE _{Ca}
48	4	303,1	7,5	11,8	17,1	1,372	0,4	7,223	17,2	160,2	2,95	6	1,017	Não	201,8	4,0491
49	2	95	2,4	10,4	4,3	1,513	0,3	7,306	31,8	193,8	4	7	1,014	Não	44,7	1,7876
50	2	79,6	1,8	10,3	4,2	1,396	0,3	7,438	20,3	153,3	3,52	5	1,03	Não	43,3	0,3086
51	2	98	2,5	10,1	3,3	1,385	---	7,331	19,7	150,6	3,47	6	1,045	Não	33,3	0,6404
52	2	47,8	1,7	10,6	5,3	1,507	0,3	7,241	21	151,4	3,97	7	1,03	Sim	56,2	0,1392
53	3	103,5	2,86	10,5	6,89	1,367	0,5	7,26	22,8	153	4,74	5	1,018	Não	72,7	12,4250
54	2	49,9	1,8	10,5	4,3	1,398	0,4	7,315	20,9	158	3,87	7	1,05	Sim	45,2	0,0659
55	3	90,2	3	11,1	3,6	1,518	0,5	7,27	15,4	152,3	3,64	5	1,032	Não	40,0	1,0371
56	2	33,5	1,8	10,2	3,8	1,429	0	7,297	18,8	151,9	4,26	5	1,051	Não	38,8	0,0977
57	2	49,1	2	9,5	3	1,881	0,3	7,272	20,2	152,6	4,35	5	1,047	Não	28,5	0,1648
58	2	61,2	1,6	9,3	5,4	1,399	0,4	7,296	19,3	155,8	4,02	6,5	1,05	Não	50,2	0,0506
59	2	57	1,7	9,5	4,5	1,435	0,3	7,322	21,1	150,8	4,12	6	1,05	Não	42,8	0,0844
60	2	51,1	1,6	9,3	3,9	1,379	0,4	7,339	21,4	152,1	4,3	7	1,05	Não	36,3	0,0344
61	2	46,2	2,52	10,7	5,01	1,419	0	7,328	19	152,8	4,76	7	1,05	Não	53,9	0,0873
62	4	449,6	7,3	11,5	20,8	1,379	14,7	7,042	9,1	150,9	3,28	5	1,015	Não	239,2	3,2944
63	2	72	2,6	9,9	4,3	1,383	0,4	7,159	20,4	156,5	5,5	6	1,035	Não	42,6	0,1226
64	3	107,8	2,9	9,4	5,9	1,39	0,3	7,257	18,5	155,2	4,89	5	1,026	Não	55,5	0,2494
65	2	52,8	2,4	10,3	4,6	1,551	0	7,386	20,4	151,3	3,69	8,5	1,046	Sim	47,4	0,3981
66	2	84,6	1,7	8,9	3,4	1,291	1,1	7,288	19,7	155	3,53	7	1,027	Não	30,3	0,2131
67	2	47,3	1,6	10,2	6	1,326	0,5	7,309	17,8	154,9	4,34	7	1,05	Não	61,2	0,0381
68	2	55	1,9	8,3	5,4	1,362	0,3	7,325	19,4	152,5	3,7	6	1,05	Não	44,8	0,0721
69	2	58	1,6	9,9	3,9	1,381	0,4	7,196	15,2	157,5	4,73	7	1,05	Não	38,6	0,0835

(Conclusão)

Paciente	Estágio IRIS	Uréia	Creat	Ca	P	Ca ⁺⁺	PTH _i	pH venoso	HCO ₃ ⁻	Na	K	pH _u	densidade urinária	Cristal úria	Ca x P	FE _{Ca}
70	2	53	1,8	8,4	4,6	1,439	0,5	7,215	20,2	154,1	4,65	6	1,05	Não	38,6	0,0810
71	2	49,7	1,6	9,7	3,5	1,322	0,5	7,283	20,3	154,8	4,2	6,5	1,05	Não	34,0	0,0831
72	2	54,2	2,2	10,5	3,8	1,27	0,3	7,314	16	156,6	3,48	5,5	1,05	Sim	39,9	0,7324

--- Não realizado