

## Estudo da ocorrência de litíase renal e ureteral em gatos com doença renal crônica<sup>1</sup>

Marcela Malvini Pimenta<sup>2\*</sup>, Archivaldo Reche-Júnior<sup>2</sup>, Mariana F. Freitas<sup>2</sup>, Márcia Mery Kogika<sup>2</sup> e Mitika Kuribayashi Hagiwara<sup>2</sup>

**ABSTRACT.-** Pimenta M.M., Reche-Jr A., Freitas M.F., Kogika M.M. & Hagiwara M.K. 2014. [Study of nephrolithiasis and ureterolithiasis in cats with chronic kidney disease.] Estudo da ocorrência de litíase renal e ureteral em gatos com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(6):555-561. Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Cidade Universitária, SP 05508-270, Brazil. E-mail: [marcelafelinos@gmail.com](mailto:marcelafelinos@gmail.com)

Nephrolithiasis and/or ureterolithiasis were investigated by means of ultrasonography in 72 cats with chronic kidney disease (CKD), predominantly classified in stage II, according to IRIS - International Renal Interest Society criteria. Of these patients, 47 (65.27%) had nephrolithiasis and/or ureterolithiasis. There was no statistical difference between the study group (CKD with calculi) and control group (CKD without calculi) regarding age ( $p=0.274$ ). Nevertheless, patients with nephrolithiasis and/or ureterolithiasis had greater evidence of renal injury, characterized by statistically significant differences in the urinary density ( $p=0.013$ ) and the smaller size of the right kidney ( $p=0.009$ ) and left kidney ( $p=0.048$ ), measured in the longitudinal plane. There were no difference between groups in the other parameters investigated such as plasmatic total calcium, ionized calcium, phosphorus, sodium, potassium and intact parathyroid hormone concentrations. The values of serum urea and bicarbonate differ between groups with  $p=0.039$  and  $p=0.037$ , respectively. Furthermore, arterial blood pressure was measured, remaining unchanged between the groups. One can conclude that nephrolithiasis and/or ureterolithiasis are common findings in cats with CKD and these results reinforce the need to perform image investigation in cats with CKD even in the asymptomatic ones, or those in the early stages of the disease.

INDEX TERMS: Cat diseases, chronic kidney disease, urolithiasis, ureterolithiasis, nephrolithiasis.

**RESUMO.-** Investigou-se a ocorrência de nefrolitíase e/ou ureterolitíase em 72 gatos portadores de doença renal crônica (DRC), classificados predominantemente no estágio II, segundo os critérios designados pela IRIS - International Renal Interest Society. Destes pacientes, 47 (65,27%) apresentaram litíase renal e ou ureteral. Não houve diferença estatística entre o grupo de estudo (DRC com cálculo) e o grupo controle (DRC sem cálculo) em relação à idade ( $p=0,274$ ). Apesar disso, os pacientes portadores de nefrolitíase e/ou ureterolitíase apresentaram maiores indícios de lesão renal,

caracterizados por diferenças estatisticamente relevantes da densidade urinária ( $p=0,013$ ) e pelo menor tamanho dos rins direito ( $p=0,009$ ) e esquerdo ( $p=0,048$ ). Encontrou-se similaridade entre os grupos em relação a outros parâmetros, tais como as concentrações plasmáticas de cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, sódio, potássio e paratormônio intacto (PTHi). Os valores das concentrações séricas de ureia e bicarbonato diferiram entre os grupos, com valores de  $p=0,039$  e  $p=0,037$ , respectivamente. Além disso, foi mensurada a pressão arterial, que se manteve inalterada na comparação entre o grupo de estudo e o grupo controle. Os resultados obtidos reforçam a necessidade de acompanhamento ultrassonográfico de todos os pacientes portadores de DRC, mesmo daqueles assintomáticos ou em estágios iniciais da doença.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças de gatos, doença renal crônica, urolitíase, ureterolitíase, nefrolitíase.

<sup>1</sup> Recebido em 8 de outubro de 2013.

Aceito para publicação em 15 de março de 2014.

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo (USP), Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva 87, Cidade Universitária, São Paulo, SP 05508-270, Brasil. \*Autor para correspondência: [marcelafelinos@gmail.com](mailto:marcelafelinos@gmail.com)

## INTRODUÇÃO

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 4.800 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 1977 e 1895 houve evolução do conhecimento, das técnicas de diagnóstico por imagem, dos métodos cirúrgicos e do tratamento médico direcionado (Domingos & Serra 2004).

A nefrolitíase em gatos é um problema ainda mais recente, mas merece grande relevância por constituir a maior causa de obstrução ureteral em felinos (Zaid et al. 2011) e resultar em lesões renais progressivas. O aumento emergente dos cálculos renais nos últimos 20 anos tem sido associado à prevalência de litíase por oxalato de cálcio (CaOx) (Ling et al. 1998, Kyles et al. 2005a, 2005b, Kirk & Bartges 2006, Ross et al. 2007, Zaid et al. 2011, Adams 2013), seguindo a tendência da litíase renal em pacientes humanos (Zatz 2002).

A etiologia da urolitíase depende do tipo de urólito envolvido, entretanto, sabe-se que eles podem ser formados como resultado da precipitação de íons calculogênicos em condições de supersaturação urinária; em decorrência de lesão ou inflamação renal; como consequência de estase urinária; pH urinário favorável; infecções ascendentes do trato urinário inferior; anormalidades metabólicas; redução ou ausência de inibidores da cristalização, agregação e crescimento dos cálculos (Ling et al. 1998, Kirk & Bartges 2006).

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. Independentemente disso, o reconhecimento precoce das duas afecções é a única possibilidade de evitar a progressão da DRC e a ocorrência de lesões renais irreversíveis. Diante da impossibilidade de dissolução dos cálculos de CaOx, o prognóstico dos pacientes é, no mínimo, reservado, principalmente se houver migração para os ureteres e a ocorrência de obstrução. Há risco de lesão progressiva do parênquima renal e de insuficiência renal, seguida de falência do órgão e morte do animal.

A alta incidência e prevalência da 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. Entender a etiopatogenia da doença e interpretar os achados epidemiológicos também é necessário para direcionar os cuidados e minimizar os riscos de recidiva.

O presente estudo teve como objetivos a avaliação da ocorrência de cálculos renais e ou ureterais de forma concomitante à DRC, bem como prover subsídios para o estabelecimento de novos programas de prevenção, já que a nefrolitíase constitui uma doença potencialmente grave e de difícil intervenção, com altas taxas de recorrência, uma vez que entre 30% a 60% dos gatos formam novos cálculos após três anos do primeiro diagnóstico (Lulich et al. 1999, Kirk & Bartges 2006).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico, prospectivo, com 72 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), de fevereiro de 2011 a outubro de 2012, de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ/USP", protocolo no. 2343/2011. Como critério de inclusão, utilizaram-se animais diagnosticados com DRC, segundo o estadiamento IRIS - International Renal Interest Society (IRIS 2009), submetidos posteriormente ao exame ultrassonográfico para avaliação da presença de cálculos renais e ou ureterais. Os exames foram realizados com aparelho de ultrassonografia portátil, (GE®, modelo Logiq, China), utilizando-se transdutor linear de 7 a 13MHz, modo B com e sem imagem harmônica.

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 presença de nefrolitíase e/ou ureterolitíase (grupo de estudo), e o segundo por gatos com DRC sem evidências de nefrolitíase e ou ureterolitíase (grupo controle).

Colheu-se de todos os pacientes, no período da manhã, uma amostra de 10mL de sangue por punção da veia jugular, após jejum alimentar de oito horas. Desta amostra, 1mL foi destinado à hemogasometria venosa em condições de anaerobiose para determinação de pH sanguíneo, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), potássio e cálcio ionizado ( $\text{Ca}^{++}$ ). A temperatura retal 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, durante dez minutos, e o soro obtido congelado a -70°C para posterior mensuração do paratormônio intacto sérico (PTHi) no Laboratório de Endocrinologia da Universidade de Michigan (Michigan State University Endocrinology Laboratory), pela técnica de radioimunoensaio. Centrifugou-se o segundo tubo de ensaio em temperatura ambiente e o soro obtido foi encaminhado para as determinações de creatinina (metodologia colorimétrica picrato alcalino), fosfato inorgânico e cálcio total (método enzimático colorimétrico) 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 para realização de hemograma, em conjunto com esfregaço sanguíneo para leitura manual, nesse mesmo laboratório.

Os gatos também foram submetidos à cistocentese monitorada por ultrassonografia, para realização das análises físico-química e microbiológica. Para análise físico-química da urina foram utilizadas fitas reagentes (Combur Test, Roche®, Brasil). A densidade urinária foi mensurada por refratometria. Após centrifugação, o sedimento urinário foi analisado em microscopia óptica. O material coletado também foi semeado em placas com cultivo de aeróbios (meio ágar sangue e MacConkey) e incubadas a 35°±1°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.

A pressão arterial foi avaliada indiretamente, por mensuração oscilométrica, com aparelho (Petmap® Classic System 7100-0001, Ramsey Medical, USA). Após aferir a pressão arterial por sete vezes em cada paciente, eliminou-se o menor e o maior valor obtido e foi calculada a média aritmética ponderada dos cinco valores restantes.

Utilizou-se o protocolo proposto por Laflamme (1997) para determinação do escore de condição corporal, com a possibilidade de variação entre 1 e 9.

Em relação à análise estatística, a comparação entre os grupos segundo a classificação em estágios da DRC e subestadiamento conforme o risco de hipertensão arterial sistêmica e lesão em órgãos alvo, 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 ou, quando este não foi adequado, o teste qui-quadrado.

Para análise inferencial das variáveis numéricas 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. O nível de significância adotado para os testes foi de 5% ( $p=0,05$ ).

A medida de correlação de Pearson foi 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 e ou ureteral.

## RESULTADOS E 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 abordagem correta não se restringe apenas ao tratamento cirúrgico ou a 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, compreender os mecanismos de formação dos cálculos urinários e os distúrbios que conduzem a esse processo. 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 sistema de classificação proposto pela IRIS - International Renal Interest Society. 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 lesão em órgãos alvo por hipertensão arterial sistêmica (HAS), i.e. pressão arterial sistólica entre 160mmHg e 179mmHg e pressão arterial diastólica entre 100mmHg e 119mmHg, conforme o subestadiamento IRIS da DRC, foi o mais representado nos dois grupos.

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 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 sete e 10 anos quando comparados a gatos entre um e dois anos de idade.

Os gatos sem definição racial foram os mais frequentes no grupo de gatos com cálculo, representados por 53,2% da população estudada (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. Contudo, é necessário considerar a possibilidade de variações regionais. Como o perfil dos gatos atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ/USP é predominantemente sem definição 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 & Bartges (2006) e Palm & 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). Não foi possível determinar uma justificativa para isso, visto que não foram realizadas análises hormonais e ambientais que poderiam sinalizar tal diferença.

Os sinais clínicos, quando presentes, tendem a ser inespecíficos (Kyles et al. 2005a, Palm & Westropp 2011). Vinte e três por cento dos gatos com cálculo ( $n=13$ ) 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 as manifestações clínicas mais observadas. 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. Os gatos portadores de cálculo renal e ou ureteral apresentaram menor densidade urinária (mediana =1,030), quando comparados ao grupo de gatos desprovidos de cálculo (mediana =1,050), representando maior gravidade da DRC, mesmo em estágios semelhantes da doença. Outros sinais clínicos observados no grupo de estudo, em ordem decrescente de ocorrência, foram: perda de peso ( $n=10$ ); anorexia e hiporexia ( $n=5$ ); vômito ( $n=5$ ); hematúria ( $n=3$ ); 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.

Dois análises foram realizadas 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; a probabilidade das proporções serem iguais é

de 0,052, que são valores baixos, indicando a possibilidade de diferença entre os grupos. 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 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. (2011) 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 do consumo de dieta seca ou úmida. Contudo, Lulich et al. (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 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 ureia sanguínea ( $p=0,039$ ), reflete a possibilidade de maior ingestão proteica pelos gatos portadores de cálculo em comparação ao grupo controle, já que eles apresentaram maiores concentrações sanguíneas de ureia, 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 ureia entre os gatos com DRC, o grupo com cálculo foi mais representado. Dentre os 47 gatos do grupo de estudo, 42 apresentaram valores de ureia acima do valor de normalidade (89,4%). 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 a 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 resultem em supersaturação urinária com íons calculogênicos. Entretanto, 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 & 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 da 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 às manifestações clínicas encontradas nos gatos acometidos por nefrolitíase e ou ureterolitíase, ao comprometimento do apetite e a menor ingestão de alimento.

No presente estudo, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação ao pH urinário ( $p=0,398$ ), mas este se mostrou ácido em ambas as 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. Diante das análises realizadas, a acidificação urinária advinda da dieta, tanto por acidificantes, quanto por teores elevados de proteína é uma justificativa plausível frente aos resultados encontrados. A diferença estatística encontrada na maior concentração de ureia dos gatos portadores de cálculo pode ter se originado do excesso de ingestão proteica neste grupo, reconhecida por diminuir o pH urinário e resultar em hipercalcúria de forma primária, como também em comprometer a concentração urinária de citrato (Kirk & Bartges 2006, Robinson et al. 2008), um inibidor de agregação e crescimento de cristais. Essa hipótese corrobora a encontrada em outros estudos, em que a acidificação urinária advinda da dieta constitui fator de risco de grande relevância para a formação de cálculos de CaOx (Lulich et al. 2004, 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. Uma possível explicação para isso baseia-se no fato de que a solubilidade do CaOx não sofre influência do pH urinário (Palm e Westroop, 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).

A acidemia também resulta em acidúria e hipocitratúria, aumentando o risco de formar cálculo (Fettman et al. 1992). 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 hipocalemias, que podem provocar acidose intracelular (Zatz 2002). No presente estudo, os valores séricos de bicarbonato diferiram entre os grupos ( $p=0,037$ ), mas não encontraram-se dentro dos limites de normalidade. A concentração de potássio também se manteve homogênea quando comparada entre os grupos ( $p=0,069$ ). As médias obtidas

foram 4,35 mEq/L e 4,08 mEq/L, no grupo de estudo e grupo controle, respectivamente.

Rubin (1997) e Ling et al. (1998) 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, Ross et al. 1999, Kyles et al. 2005a, Ross et al. 2007). 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 (Bartges & Kirk 2004). Além disso, a remoção cirúrgica nem sempre é indicada (Adams 2013) e, assim, uma pequena proporção de nefrólitos é submetida à análise quantitativa (Rubin 1997, Ling et al. 1998). Desta forma, o diagnóstico é quase sempre um achado incidental em exames radiográficos e ultrassonográficos (Bartges et al. 2004).

Apesar do exame quantitativo ser necessário para definição da composição mineral do cálculo (Palm & Westropp 2011), é possível realizar seu diagnóstico preditivo diante à associação de evidências obtidas nos exames de urina e de imagem. 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, o pH urinário ácido e os aspectos ultrassonográficos, conforme realizado por Aronson et al. (2006). Outros aspectos podem constituir parâmetros para a sua classificação, como p. ex., a cristalúria. Contudo, nem sempre ela se encontra 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. Em nosso estudo, apenas 13% dos gatos portadores de DRC e cálculo (6/46) 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, Heiene et al. (2009) encontraram alterações renais associadas à presença de grande quantidade de cristais de oxalato em lúmen tubular caracterizadas, por infiltrados de células mononucleares, degeneração e atrofia de epitélio tubular renal, fibrose intersticial e priglomerular e dilatação tubular.

No atinente à ocorrência de nefrolitíase e de DRC, independente de ambas as condições representarem causa ou consequência uma da outra, os dois eventos passaram a ser caracterizados de forma simultânea em gatos (Ross et al. 1999, Lekcharoensuk et al. 2005, Kyles et al. 2005a, 2005b, Zaid et al. 2011), sendo importante a investigação das duas afecções em gatos que manifestarem um ou outro problema. No presente estudo, ficou evidente a elevada ocorrência de litíase renal e/ou ureteral em gatos com DRC (65,27%). 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. Setenta e seis por cento (76%) dos gatos com litíase unilateral confirmada 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 pré-existente. 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).

Alguns animais com nefrolitíase desenvolvem anormalidades consistentes com lesões renais, como inabilidade 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 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 taxa de filtração glomerular 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 crônica ( $p=0,5613$ ) e a faixa etária entre os grupos ( $p=0,274$ ), 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 ( $p=0,069$ ). O decréscimo da capacidade de concentração urinária, encontrado no grupo com cálculo foi demarcado 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. Apesar de o tamanho dos rins em relação ao plano longitudinal ter sido considerado normal (de 3,0-4,3cm), os gatos portadores de cálculo apresentaram as principais medidas descritivas inferiores quando

comparadas às do grupo de gatos sem cálculo em relação ao comprimento dos rins direito e esquerdo. O tamanho médio do rim direito foi de 3,25cm e 3,61cm 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 3,21cm para os gatos com DRC e a presença de cálculo e 3,69cm para os gatos com DRC desprovidos de cálculo. Essas alterações, em associação a inabilidade de concentração urinária encontrada nos gatos do grupo de estudo, refletem a possibilidade de que os cálculos sejam responsáveis pela evolução da DRC. Em relação às outras alterações encontradas no exame ultrassonográfico, não se evidenciou diferença em relação às 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 da definição córtico-medular, o equivalente a 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. 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 no 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 três gatos (10,78%).

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

No que se refere à quantificação do PTHi, não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,372$ ). Os valores das medianas foram 0,40pmol/L em ambos os grupos, valor 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 contrapartida, 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 hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) em nenhum dos grupos, com exceção dos quatro gatos acima relacionados. Entretanto, não se pode descartar a possibilidade do 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 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 a 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). Ademais, o HPTSR pode ocorrer como consequência da deficiência de vitamina D, não mensurada no presente estudo.

O produto da 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 ( $p=0,619$ ).

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, com densidade até 1,080 e que grande parte dos gatos portadores de cálculo de  $CaOx$  possui 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, vista a sua ocorrência mesmo diante da condição 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 monitorar por meio de exames bioquímicos, eletrolítico, urinário e ultrassonográfico a existência de alterações elucidadas como fatores de risco, em associação a alterações do manejo alimentar.

## CONCLUSÕES

Dada a ocorrência elevada de nefrolitíase e ureterolitíase em gatos com doença renal crônica (DRC), é muito importante o acompanhamento ultrassonográfico de todos os

pacientes que padecem dessa afecção, até mesmo aqueles classificados nos estágios iniciais da DRC.

A alta prevalência de nefrolitíase e ou ureterolitíase demonstrada neste estudo, assim como sua associação a uma maior progressão da doença renal reforçam a necessidade da obtenção do diagnóstico precoce.

Os cálculos de origem renal podem estar sendo subestimados, uma vez que os pacientes são predominantemente assintomáticos. Além disso, a sensibilidade do exame ultrassonográfico para o diagnóstico de ureterolitíase é limitada (aprox. 77%) e, portanto, requer ampla experiência do operador e boa qualidade do equipamento.

**Agradecimentos.**- Nosso agradecimento especial à FAPESP (Projeto de auxílio 2011/11427-0) por viabilizar a realização desse trabalho e a todos colaboradores da FMVZ/USP.

## REFERÊNCIAS

- Adams L.G. 2013. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. *N. Z. Vet. J.* 61(4):212-216.
- Aronson L.R., Kyles A.E., Preston A., Drobatz K.J. & Gregory C.R. 2006. Renal transplantation in cats with calcium oxalate urolithiasis: 19 cases (1997-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228(5):743-749.
- Bartges J.W., Kirk C. & Lane I.F. 2004. Update: management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 34(4):969-987.
- Domingos F. & Serra A. 2004. História da litíase urinária: os primórdios da nefrologia. *Revta Port. Nefrol. Hipertensão* 18(3):143-153.
- Fettman M.J., Coble J.M., Hamar D.W., Norrdin R.W., Seim H.B., Kealy R.D., Rogers Q.R., McCrean K. & Moffat K. 1992. Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base balance and mineral and bone metabolism in adult cats. *Am. J. Vet. Res.* 53(2):25-35.
- Finch N.C., Geddes R.F., Syme H.M. & Elliot J. 2013. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic Chronic Kidney Disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J. Vet. Intern. Med.* 27(2):227-233.
- IRIS 2009. Staging of CKD. International Renal Interest Society. Available at <[http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKD.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf)> Acesso em 28 jan. 2014.
- Keegan R.F. & Webb C.B. 2010. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J. Vet. Intern. Med.* 24:514-519.
- Kirk C.A. & Bartges J.W. 2006. Dietary considerations for calcium oxalate urolithiasis, p.423-433. In: August J.R. (Ed.), *Feline Internal Medicine*. Elsevier Saunders, St Louis.
- Kyles A.E., Hardie E.M., Wooden B.G., Adin C.A., Stone E.A., Gregory C.R., Mathews K.G., Cowgill L.D., Vaden S., Nyland T.G. & Ling G.V. 2005a. Clinical, clinico-pathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J. North Am. Vet. Med. Assoc.* 226:932-936.
- Kyles A.E., Hardie E.M., Wooden B.G., Adin C.A., Stone E.A., Gregory C.R., Mathews K.G., Cowgill L.D., Vaden S., Nyland T.G. & Ling G.V. 2005b. Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984-2002). *J. North Am. Vet. Med. Assoc.* 226:937-944.
- Laflamme D.P. 1997. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice* 25:13-17.
- Lekcharoensuk C., Lulich J.P., Osborne C.A., Koehler L.A., Ulrich L.K., Capenter K.A. & Swanson L.L. 2000. Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217(4):520-525.
- Lekcharoensuk C., Osborne C.A., Lulich J.P., Albansan H., Ulrich L.K., Koehler L.A., Capenter K.A., Swanson L.L. & Pedernson L.A. 2005. Trends in frequency of calcium oxalate uroliths in the upper urinary tract of cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 41:39-46.
- Li D.Y., Deng Y.L. & Sun B.H. 2009. Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis. *Urol. Res.* 37:211-220.
- Ling G.V., Rubby A.L., Johnson D.L., Thurmond M. & Franti C.E. 1998. Renal Calculi in Dogs and Cats: Prevalence, Mineral Type, Breed, Age, and Gender Interrelationships (1981-1993). *J. Vet. Intern. Med.* 12(1):11-21.
- Lulich J.P., Osborne C.A., Lekcharoensuk C., Allen T.A. & Nakagawa Y. 1999. Canine calcium oxalate urolithiasis: case based applications of therapeutic principles. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 29:123-139.
- Lulich J.P., Osborne C.A., Lekcharoensuk C., Kirk C.A. & Bartges J.W. 2004. Effects of diet on urine composition of cats with oxalate urolithiasis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 40:185-191.
- Mochizuki M., Morikawa M., Yogo T., Urano K., Ishioka K., Hondo R., Ueda F., Sako T., Sakurai F., Yumto N. & Tagawa M. 2011. The distribution of several elements in cat urine and the relation between the content of elements and urolithiasis. *Biol. Trace Element Res.* 143(2):913-922.
- Palm C. & Westropp J. 2011. Cats and calcium oxalate: strategies for managing lower and upper tract stone disease. *J. Feline Med. Surg.* 13:651-660.
- Robinson M.R., Norris R.D., Sur R.L. & Preminger G.M. 2008. Urolithiasis: not just a 2-legged animal disease. *J. Urology* 179:46-52.
- Ross S.J., Osborne C.A., Lulich J.P., Polzin D.J., Ulrich L.K., Koehler L.A., Bird K.A. & Swanson L.L. 1999. Canine and feline nephrolithiasis. Epidemiology, detection, and management. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 29:231-50.
- Ross S.J., Osborne C.A., Lekcharoensuk C., Koehler A. & Polzin D.J. 2007. A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230(12):1854-59.
- Rubin S.I. 1997. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis: a review. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 27(6):1331-1354.
- Rule A.D., Bergstralh E.J., Melton J., Li X., Weaver A.L. & Lieske J.C. 2009. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4:804-811.
- Smith B.H.E., Stevenson A.E. & Markwell P.J. 1998. Urinary relative supersaturations of calcium oxalate and struvite in cats are influenced by diet. *Am. Soc. Nutr. Sci.* 128:2763S-2764S.
- Zaid M.S., Berent C.W. & Caceres A. 2011. Feline ureteral strictures: 10 cases (2007-2009). *J. Vet. Intern. Med.* 25:222-229.
- Zatz R. 2002. *Fisiopatologia Renal*. Atheneu, São Paulo. 328p.