



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DANIELE FINK ZANETTE

ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS
URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS

Londrina
2019

DANIELE FINK ZANETTE

ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS
URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS

Produtos apresentados ao Programa de Pós Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias do Departamento de Clínicas Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Z28e Zanette, Daniele Fink.
Estudo retrospectivo da composição mineral dos urólitos de gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola no período de 12 anos / Daniele Fink Zanette. - Londrina, 2019.
59 f. : il.

Orientador: Marcelo de Souza Zanutto.
Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Síndrome de Pandora - Tese. 2. Urólitos - Tese. 3. Composição mineral - Tese. 4. Gatos - Tese. I. Zanutto, Marcelo de Souza. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

CDU 619

DANIELE FINK ZANETTE

ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS
URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS

Produtos apresentados ao Programa de Pós Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias do Departamento de Clínicas Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Márcia Mery Kogika
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Janis Regina Messias Gonzáles
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, ____ de _____ de _____.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas nos ajudam a alcançar nossos objetivos, direta ou indiretamente. No dia a dia, mesmo que sejamos gratos, muitas vezes esquecemos de agradecer aos contribuintes. Então, uso esta oportunidade para agradecer a todos que, de alguma forma, ajudaram para que eu concluísse este trabalho.

Agradeço aos meus Pais, Ricardo e Rosemarie, pela educação proporcionada, por todo o amor, pelos estudos, incentivo a leitura e aprendizado. Por estarem presentes em todas as minhas conquistas, mesmo que distantes fisicamente, e não me deixarem desistir. Obrigada Mãe, por ser esse exemplo de garra, força e coragem. Obrigada Pai, pela torcida, por me apoiar e ensinar a olhar sempre em frente.

Agradeço as minhas irmãs, Caroline e Virgínia, por todo o amor e apoio sempre e ao meu namorado, por toda a paciência e por muitas vezes me acalmar para que eu conseguisse continuar.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto, pela orientação, pela compreensão e parceria nesse mundo felino em que vivemos.

Agradeço aos meus gatos, claro, pois eles são parte dos motivos de me fazer continuar na área da pesquisa.

Agradeço aos membros da banca da qualificação e da defesa, Dra. Janis Regina Messias Gonzáles, Dra. Márcia Mery Kogika e Dra. Mirian Siliane Batista de Souza, que disponibilizaram seu tempo para participarem da banca deste trabalho; aos colegas pelo apoio; a todos que participaram dessa jornada.

Ao Hospital Veterinário da UEL, aos Professores, funcionários e residentes que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desse trabalho.

E, claro, a Deus, por me dar força e saúde para lutar pelos meus sonhos.

ZANETTE, DANIELE FINK. ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS. 60 folhas. Produtos do Curso de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

Foram apresentados dois produtos finais, separados por capítulos, ao Programa de Pós Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias. O primeiro capítulo é uma revisão de literatura formatado nas normas da revista “Archives of Veterinary Science”, intitulado “Síndrome de Pandora - Revisão de Literatura”, que descreve aspectos da patogenia, sinais clínicos, prognóstico, diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. O segundo capítulo é o resultado de um projeto de pesquisa intitulado “Estudo retrospectivo da composição mineral dos urólitos de gatos atendidos em um Hospital Veterinário Escola no período de 12 anos”. A identificação precisa dos tipos minerais que compõem os urólitos e os tampões uretrais é de extrema importância para identificar os fatores predisponentes e instituir o plano terapêutico adequado, pois permite que os médicos veterinários prescrevam intervenções dietéticas e médicas apropriadas para o manejo subsequente e prevenção da recorrência da doença. Assim, o presente trabalho investigou a ocorrência da urolitíase em gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, Paraná, de janeiro de 2007 a janeiro de 2019. O centro que realizou a análise quantitativa dos urólitos foi o *Minnesota Urolith Center*. Todos os urólitos eram simples. Dos 59 urólitos, 86,5% foram classificados como estruvita, 11,9% como oxalato de cálcio e 1,6% como urato de amônio. Fêmeas, sem raça definida e mais jovens foram mais acometidas. Todos os 14 tampões uretrais eram simples, formados por estruvita e oriundos de machos, em sua maioria, jovens. Os resultados observados no presente estudo servem de base para comparações futuras relacionadas à epidemiologia da urolitíase felina no país.

Palavras-chave: Pandora, gatos, urólitos, tampões uretrais.

ZANETTE, DANIELE FINK. RETROSPECTIVE STUDY OF THE MINERAL COMPOSITION OF UROLITHS IN CATS SERVED IN A VETERINARY TEACHING HOSPITAL IN THE PERIOD OF 12 YEARS. 60 sheets. Post graduation course products of professional master's in Veterinary Clinics – State University of Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

Two final products were presented, separated by chapters, to the Postgraduate Program Professional Master in Veterinary Clinics. The first chapter is a literature review formatted in the journal "Archives of Veterinary Science", entitled "Pandora Syndrome - Literature Review," which describes aspects of the pathogenesis, clinical signs, prognosis, diagnosis, treatment and prevention of the disease. The second chapter is the result of a research project entitled "Retrospective study of the mineral composition of uroliths in cats served in a Veterinary Teaching Hospital in the period of 12 years." The precise identification of the mineral types that make up the uroliths and the plugs is of paramount importance to identify the predisposing factors and institute the appropriate therapeutic plan, as it allows veterinarians to prescribe appropriate dietary and medical interventions for the subsequent management and prevention of disease recurrence. Thus, the present study investigated the occurrence of urolithiasis in cats served at the Veterinary Teaching Hospital of the State University of Londrina, Paraná, from January 2007 to January 2019. The center that conducted the quantitative analysis of the uroliths was the *Minnesota Urolith Center*. All uroliths were simple. Of the 59 uroliths, 86.5% were classified as struvite, 11.9% as calcium oxalate and 1.6% as urate. Females, undefined and younger were more affected. All the 14 plugs were simple, formed by struvite and coming from males, mostly young. The results observed in the present study serve as a basis for future comparisons related to the epidemiology of feline urolithiasis in the country.

Key words: Pandora, cats, uroliths, plugs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1 – SÍNDROME DE PANDORA – REVISÃO DE LITERATURA.....	11
Figura 1 – Figura 1. A: Bexiga normal. A urina é repelida pelo uroepitélio normal da bexiga e pela camada de GAGs. B: Cistite crônica mostrando aumento da permeabilidade da bexiga. Infiltração com mastócitos e aumento do número de fibras nervosas sensoriais. A camada de GAGs (1) e o uroepitélio (2) foram danificados, permitindo que a urina permeie a parede da bexiga. CHEW & BUFFINGTON, 2013 – Modificada.....	19
CAPÍTULO 2 – ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS.....	30
Figura 1 – Fotografias de urólitos e tampões uretrais de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019. A. Urólito vesical de estruvita de uma fêmea, SRD, 1 ano. B. Urólitos ureterais de oxalato de cálcio de uma fêmea, Persa, 3 anos. C. Urólito renal de urato de amônio de uma fêmea, SRD, 8 anos D. Tampões uretrais de um macho, SRD, 1 ano (Londrina, 2019).....	38
Figura 2 – Frequência da composição mineral observada em 43 urólitos de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019 (Londrina, 2019).....	40

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2 – ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS	30
Tabela 1 – Valores absolutos e porcentagem do tipo mineral presente nos urólitos de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019, distribuídos segundo a faixa etária dos pacientes (Londrina, 2019).....	41
Tabela 2 – Valores absolutos e porcentagem dos tampões uretrais de estruvita de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019, distribuídos segundo a faixa etária dos pacientes (Londrina, 2019).....	41

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO 1 – SÍNDROME DE PANDORA – REVISÃO DE LITERATURA.....	11
Quadro 1 – Sinais clínicos de outros sistemas além do urinário que podem indicar síndrome de Pandora. BUFFINGTON, 2018 – Modificada	14
CAPÍTULO 2 – ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS	30
Quadro 1 – Composição do urólito e tipo de cristal observado na urinálise de 22 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019, considerando o local anatômico de remoção cirúrgica (Londrina, 2019).....	43
Quadro 2 – pH urinário observado na urinálise de 52 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019 (Londrina, 2019).....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPÍTULO 1 - SÍNDROME DE PANDORA – REVISÃO DE LITERATURA

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

et. al – E outros

GAGs – glicosaminoglicanos

DTUIF – Doença do trato urinário inferior dos felinos

FFP – Ferormônio facial felino

HPA – Hipotálamo-pituitária-adrenal

IRMS - Microespectroscopia infravermelha

mg – Miligrama

pH – Potencial hidrogeniônico

SIMCA – Modelagem independente suave por analogia de classe

SNC – Sistema nervoso central

SUF – síndrome urológica felina

TH – Tirosina hidroxilase

VO – Via oral

CAPÍTULO 2 - ESTUDO DE GATOS COM UROLITÍASE EM UM HOSPITAL ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS

EDAX – Espectroscopia por raios-X com dispersão de energia

et. al – E outros

EUA – Estados Unidos da América

CEUA – Comissão de ética no uso de animais

HV – Hospital Veterinário

MUC – Minnessota Urolith Center

N – Valor absoluto

pH – Potencial hidrogeniônico

SRD – Sem raça definida

UEL – Universidade Estadual de Londrina

% – Porcentagem

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - SÍNDROME DE PANDORA – REVISÃO DE LITERATURA.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	12
INTRODUÇÃO	13
DESENVOLVIMENTO	15
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
CAPÍTULO 2 - ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS.....	30
RESUMO.....	31
ABSTRACT.....	32
INTRODUÇÃO.....	33
MATERIAL E MÉTODOS.....	36
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
ANEXOS.....	53
ANEXO A – Instruções para submissão de artigos – Revista Archives of Veterinary Science	54
ANEXO B – Protocolo da comissão de ética no uso de animais	59

**CAPÍTULO 1 – SÍNDROME DE
PANDORA – REVISÃO DE
LITERATURA**

SÍNDROME DE PANDORA – REVISÃO DE LITERATURA

(pandora´s syndrome – literature review)

Zanette, D. F.¹; Zanutto, M. S.²

¹ Mestranda em Clínicas Veterinárias do Programa de Pós-graduação da Universidade Estadual de Londrina (UEL)

² Professor Doutor do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina (UEL)

RESUMO

O termo "síndrome de Pandora" é proposto para descrever gatos com sinais clínicos de doença do trato urinário inferior, recorrentes e crônicos, na presença de sinais clínicos relacionados a outros sistemas do organismo concomitantemente (dermatológico, endócrino, gastrointestinal, comportamental, etc). Dentre as teorias propostas para explicar a inflamação vesical incluem-se as infecções virais, a mastocitose vesical, obstrução linfática ou vascular, doença autoimune e defeito na camada superficial de glicosaminoglicanos da mucosa vesical. Acredita-se que gatos com essa síndrome, têm aumento no número de fibras simpáticas não somente na bexiga, mas em todo o trato aferente e eferente do sistema nervoso, assim como o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) também parece responder de forma diferente frente às situações de estresse. Anormalidades também estão presentes abaixo do urotélio, na submucosa. Além disso, gatos com síndrome de Pandora possuem maior sensibilidade dos receptores muscarínicos, causando contração espontânea da musculatura. O diagnóstico dessa síndrome é realizado por exclusão com base nas evidências disponíveis e alguns critérios tais como cronicidade, comorbidade, histórico do paciente, genética. A síndrome de Pandora não é prontamente reconhecida, mas o manejo apropriado dos gatos pode diminuir as recorrências e a gravidade dos sinais clínicos, minimizar a necessidade de visitas veterinárias e aumentar o conforto e a qualidade de vida do gato.

Palavras-chave: cistite; estresse; gatos.

ABSTRACT

The term "Pandora´s syndrome" is proposed for cats with clinical signs of recurrent and chronic lower urinary tract disease in the presence of clinical vesicle associated

with other systems of the organism concomitantly (dermatological, endocrine, gastrointestinal, behavioral, etc.). Among the theories proposed to explain bladder inflammation include viral infections, bladder mastocytosis, lymphatic or vascular obstruction, autoimmune disease, and defect in the surface layer of vesical mucosal glycosaminoglycans. It is believed that cats with this syndrome have an increase in the number of sympathetic fibers not only in the bladder, but throughout the afferent and efferent tract of the nervous system, as well as the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis also seems to respond different from stress situations. Abnormalities are also present below the urothelium in the submucosa. In addition, cats with Pandora's syndrome have a greater sensitivity of muscarinic receptors, causing spontaneous contraction of the musculature. The diagnosis of this syndrome is made by exclusion based on available evidence and some criteria such as chronicity, comorbidity, patient history, genetics. Pandora's syndrome is not readily recognized, but proper management of cats may decrease the recurrence and severity of clinical signs, minimize the need for veterinary visits, and increase cat comfort and quality of life.

Keywords: cystitis; stress; cats.

INTRODUÇÃO

Segundo a mitologia grega, os Deuses criaram Pandora, a primeira mulher, e lhe deram uma caixa, dizendo-lhe que continha presentes, que nunca deveria abrir. Mas, a curiosidade a conquistou e um dia ela abriu a caixa, libertando demônios como tristeza, doença e pragas em todo o mundo. Vendo o problema que ela causou, fechou-a rapidamente, mas algo permaneceu na caixa - a esperança. A variedade de comorbidades epiteliais, neurológicas, endócrinas, imunológicas, comportamentais que são encontradas em gatos com sinais clínicos do trato urinário inferior, é semelhante aos problemas que escaparam da caixa de Pandora (BUFFINGTON, 2012).

Os resultados dos estudos nos últimos anos indicam que a síndrome de Pandora é o resultado de interações complexas entre bexiga, sistema

nervoso, glândulas adrenais e o ambiente em que o gato vive (BUFFINGTON, 2014), sendo que a maioria apresenta sinais clínicos predominantes no trato urinário inferior (BUFFINGTON, 2011). Na grande maioria dos gatos, não se consegue chegar ao agente causal das doenças urinárias, pois pode ser multifatorial, complexo e, muitas vezes, indeterminado (RECHE JUNIOR; HAGIWARA, 2004; SILVA *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos de disúria, hematúria, periúria, polaciúria e estrangúria são característicos de doença do trato urinário inferior (DEFAUW *et al.*, 2001; SILVA *et al.*, 2013; MAZZOTTI, 2016), porém problemas clínicos fora do trato urinário inferior são comuns em pacientes com diagnóstico dessa síndrome e incluem sinais relacionados a outros sistemas conforme quadro 1 (BUFFINGTON, 2014; CHEW; BUFFINGTON, 2013). Não é incomum que gatos com cistite tenham histórico de doenças comportamentais, surtos de vômitos, diarreia, letargia, agitação, diminuição do apetite, prurido e assim por diante (BORCHARDT, 2018).

Quadro 1. Sinais clínicos de outros sistemas além do urinário que podem indicar síndrome de Pandora. BUFFINGTON, 2018 – Modificada.

Sistema	Sinais clínicos ou desordens
Comportamental	Medo, PICA, agressividade, periúria, periquezia, lambedura excessiva
Cardiovascular	Cardiomiopatia hipertrófica, trombos
Endócrino	Obesidade, Diabetes mellitus tipo 2
Gastrointestinal	Lesões odontoclásticas reabsortivas, regurgitação, vômito, tricobenzoar, diarreia, periquezia
Imune	Infecções de trato respiratório superior
Nutricional	Obesidade, hiporexia, apetite seletivo
Respiratório	Asma, espirros, secreções
Tegumentar	Alopecia, acne, atopia, dermatite ulcerativa

O diagnóstico da síndrome de Pandora é realizado por exclusão com base nas evidências disponíveis e alguns critérios tais como cronicidade, comorbidade, histórico do paciente, genética e é frequentemente confirmado pela diminuição da frequência, gravidade e duração dos surtos sintomáticos em resposta à implementação da Modificação Ambiental Multimodal (MEMO), que envolve o tratamento por meio do aprimoramento do ambiente do gato para criar uma vida familiar estável e previsível (BORCHARDT, 2018). O objetivo do MEMO é criar essas mudanças ambientais, diminuindo a probabilidade de ativação do sistema de resposta ao estresse. Estudos demonstraram que mudanças multimodais no ambiente apresentaram efeitos benéficos para animais com síndrome de Pandora, como a redução do número de recidivas ou mesmo prevenção da mesma. Em casos nos quais o enriquecimento ambiental não foi suficiente para o controle da doença ou redução das recidivas, o uso de fármacos antidepressivos como a amitriptilina podem ser recomendados (ALHO, 2012; BUFFINGTON *et al.*, 2014).

DESENVOLVIMENTO

Em meados de 1970, definiu-se a enfermidade como “síndrome urológica felina” (SUF), baseando-se nos sinais clínicos apresentados, os quais eram semelhantes a outras doenças urinárias. Porém, observou-se que após a implantação dos protocolos terapêuticos previamente estipulados para afecções urinárias, o animal tinha melhora, com posterior recidiva da doença, o que indagava a possibilidade de haver mais de um fator determinando a ocorrência da enfermidade (OSBALDISTON; TAUSSIG, 1970).

Em 1984, houve a substituição da nomenclatura anterior pelo termo “doença do trato urinário inferior de felinos” (DTUIF), porém o termo se tornou ainda

mais abrangente, ignorando indicações mais específicas como o local acometido, a causa, as alterações morfológicas e os mecanismos fisiopatogênicos (OSBORNE *et al.*, 1984).

No ano de 1999 passou-se a utilizar a nomenclatura “cistite intersticial felina” ou “cistite idiopática felina” (CIF), pois pesquisadores observaram que a referida enfermidade se assemelhava muito à cistite intersticial humana já que, ao exame, observou-se presença de uma doença crônica irritativa, estéril, com exame citológico negativa para agentes patogênicos e presença de petéquias hemorrágicas na submucosa, sem identificação de causa (BUFFINGTON *et al.*, 1999).

Em 2011, surge uma nova denominação devido a característica psiconeuroimunendócrina da enfermidade: “síndrome de Pandora”, termo selecionado em analogia à Caixa de Pandora da mitologia grega (BUFFINGTON, 2011; BUFFINGTON, 2012).

Alguns fatores estão presentes nos gatos com síndrome de Pandora e devem ser considerados para a melhor compreensão da doença (BUFFINGTON, 2014; CHEW; BUFFINGTON, 2013; SILVA *et al.*, 2013; MAZZOTTI, 2016). Eles apresentam alterações no sistema colinérgico não neural, que alteram o contato entre as células, permitindo que células mais profundas tenham contato com o meio, alterando a função sensitiva e contribuindo conseqüentemente para a hiperalgesia visceral (MAZZOTTI, 2016).

Dentre as teorias propostas para explicar a inflamação vesical, incluem-se as infecções virais, a mastocitose vesical, obstrução linfática ou vascular, endocrinopatias, tais como, hipertireoidismo e diabetes mellitus, doença autoimune e defeito na camada superficial de GAGs da mucosa vesical (BUFFINGTON, 2014).

Merece destaque as evidências de que o processo inflamatório vesical seja mediado por neurotransmissores liberados de fibras aferentes e/ou eferentes, determinando um caráter neurogênico a inflamação vesical (MAZZOTTI, 2016), no entanto, nenhum estudo foi capaz de definir, efetivamente qual a real participação das fibras sensoriais e eferentes que encontram-se em maior número na bexiga de gatos com cistite idiopática (CHEW; BUFFINGTON, 2013).

A descoberta de que os felinos apresentam aumento no número de fibras simpáticas na bexiga, além de contribuírem para a teoria de que o processo inflamatório vesical teria caráter neurogênico, poderiam também definir a possível participação do sistema autonômico simpático na patogenia de ambas as doenças urinárias. Em gatos com a síndrome, tanto a excitabilidade das fibras C, quanto o número de receptores de substância P, estão aumentados (BUFFINGTON, 2014; MAZZOTTI, 2016).

O eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) também parece responder, de forma diferente, frente às situações de estresse. Gatos com a síndrome parecem ter insuficiência adrenal após estimulação pelo ACTH em comparação com gatos normais. As glândulas suprarrenais dos animais acometidos são, também, menores do que as daqueles sem a afecção e não contêm lesões histopatológicas (BUFFINGTON, 2009). Propõe-se que as glândulas adrenais hipofuncionais são resultantes da percepção materna frente a ameaça do ambiente que é transmitida ao feto a partir de hormônios que atravessam a placenta, ocasionando alteração na funcionalidade da glândula adrenal fetal em um momento crítico para seu desenvolvimento (BUFFINGTON, 2009; WESTROPP *et al.*, 2003). Após o nascimento, o indivíduo entra em um ambiente que pode ser variavelmente protetor ou ameaçador, o que pode levar a efeitos epigenéticos adicionais. A maioria dos

indivíduos subsequentemente está exposta a certos eventos, que podem incluir abandono, lesões físicas, infecção, etc. Enquanto a maioria se recupera sem incidentes, a pequena porcentagem de indivíduos com uma vulnerabilidade subjacente, desenvolve algum distúrbio crônico, cujas particularidades parecem mais frequentemente relacionadas a combinações variáveis de fatores familiares (genéticos, epigenéticos e ambientais precoces) (BUFFINGTON *et al.*, 2014).

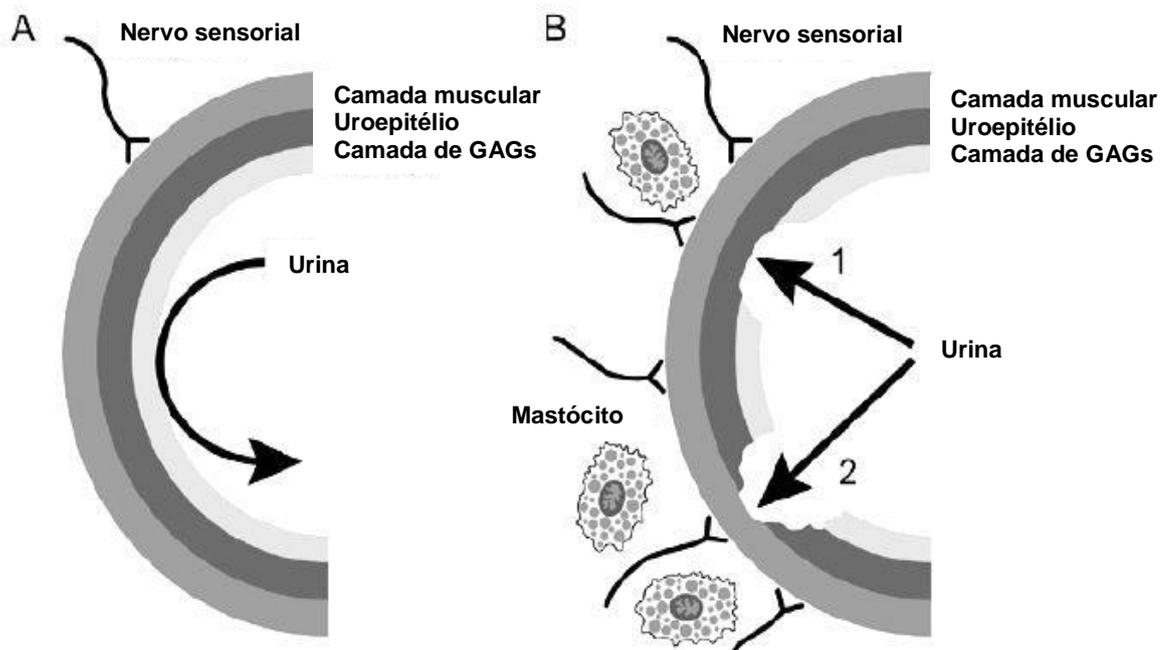
O aumento do cortisol não ocorre com a mesma magnitude que ocorre em gatos saudáveis (MAZZOTTI, 2016; RECHE JUNIOR; BUFFINGTON, 1998). Outro aspecto que demonstra o envolvimento do sistema simpático na patogenia da doença é a observação do agravamento dos sintomas frente às situações de estresse (CAMERON *et al.*, 2004; DEFAUW *et al.*, 2001; WESTROPP *et al.*, 2006). Tem-se demonstrado que o estresse agudo e/ou crônico aumentam a imunorreatividade da tirosina hidroxilase (TH), enzima limitante da taxa de síntese de catecolaminas, nos neurônios adrenérgicos do complexo *lócus coeruleus* (complexo que controla a atividade do sistema nervoso simpático juntamente com o núcleo paraventricular, localizado, respectivamente, na ponte e no hipotálamo) (WESTROPP *et al.*, 2006). A noradrenalina é o principal neurotransmissor produzido e liberado pelas células que compõem o *lócus*. Havendo aumento das concentrações plasmáticas de norepinefrina e dopamina, há alteração da permeabilidade do urotélio (CHEW, 2010; ZIGMOND *et al.*, 1995).

Estudos descrevem um significativo aumento da imunorreatividade para a enzima tirosina hidroxilase no complexo *lócus coeruleus* de gatos com a síndrome, na fase quiescente ou assintomática da doença, por isso os resultados observados quando da utilização de drogas antidepressivas como a amitriptilina são bons. Os fármacos antidepressivos, por meio de diferentes mecanismos de ação, determinam

a diminuição na atividade das células do complexo *locus coeruleus*, levando a uma diminuição dos níveis de noradrenalina circulante no SNC (BUFFINGTON *et al.*, 1996; RECHE JUNIOR; BUFFINGTON, 1998; RECHE JUNIOR; HAGIWARA, 2004).

Os gatos acometidos com cistite crônica e recorrente apresentam diminuição significativa da excreção urinária de GAGs, substâncias que exercem importante função de proteção ao epitélio vesical, controlando sua permeabilidade. Um baixo nível urinário dos GAGs, normalmente, está associado ao aumento na permeabilidade do epitélio vesical, permitindo que constituintes, tais como, eletrólitos, pH da urina cheguem às camadas subepiteliais induzindo o aparecimento do processo inflamatório, com isso, tem-se vulnerabilidade aos componentes da urina, que estimularão as fibras nociceptoras vesicais (figura 1) (CHEW, 2010; BUFFINGTON, 2011).

Figura 1. A: Bexiga normal. A urina é repelida pelo uroepitélio normal da bexiga e pela camada de GAGs. B: Cistite crônica mostrando aumento da permeabilidade da bexiga. Infiltração com mastócitos e aumento do número de fibras nervosas sensoriais. A camada de GAGs (1) e o uroepitélio (2) foram danificados, permitindo que a urina permeie a parede da bexiga.



Anormalidades também estão presentes abaixo do urotélio, na submucosa. Vasodilatação e hemorragia na ausência de infiltrados mononucleares ou polimorfonucleares são os achados mais comuns, sugerindo a presença de inflamação neurogênica. A ativação de mastócitos pode ser decorrente da resposta neural ao estímulo estressor (BUFFINGTON, 2014).

Além disso, gatos com síndrome de Pandora possuem maior sensibilidade dos receptores muscarínicos, causando contração espontânea da musculatura (SPARKES, 2014); alterações no sistema colinérgico não neuronal que afetam a síntese de acetilcolina resultando em hiperalgesia visceral (BUFFINGTON; WESTROPP; CHEW, 2014); aumento da proteína quinase C, que gera uma cascata de ativações, acarretando em dor persistente mediante dessensibilização progressiva dos neurônios sensoriais; resultando em maior liberação do polipeptídeo substância P, causando espasmos vesicais (perpetuação da dor) ou favorecendo a implantação do processo inflamatório (RECHE JUNIOR; HAGIWARA, 2001).

Os critérios provisórios para o diagnóstico da síndrome de Pandora baseia-se principalmente em: exclusão de outras doenças do trato urinário a partir de exame físico e exames laboratoriais e de imagem; cronicidade, ou seja, persistência ou recorrência do distúrbio por meses ou anos; comorbidade, com evidência de problemas em trato gastrointestinal, sistema respiratório, tegumentar, sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema imunológico ou comportamental (CHEW; BUFFINGTON, 2013; SILVA *et al.*, 2013), além dos sinais clínicos de doença do trato urinário inferior; histórico do paciente a uma experiência adversa precoce (perda da mãe, alimentação com mamadeira, abandono) (BUFFINGTON, 2012) e a associação a eventos estressantes que, presumivelmente, ativam o sistema de resposta ao estresse (BUFFINGTON, 2006;

CHEW; BUFFINGTON, 2013; SILVA *et al.*, 2013, WESTROPP *et al.*, 2006). No estudo de Cameron *et al.* (2004) foi observado que a convivência entre gatos que apresentavam conflitos entre si foi o fator estressante mais observado. De acordo com Seksel & Lin-derman (1998), visão, som ou cheiro de outro gato pode ser uma fonte de ansiedade. Já no estudo de Defauw *et al.* (2011), a mudança de domicílio foi a situação estressante significava mais frequente nos gatos com cistite.

É importante excluir o diagnóstico de infecção bacteriana e urolitíase. A coleta de um histórico detalhado que inclua perguntas sobre questões ambientais e práticas de manejo é o primeiro passo essencial para decidir se os sinais clínicos do sistema urinário estão relacionados a esvaziamentos irritativos ou não, e como o estresse pode estar desempenhando um papel. Para determinar se a síndrome de Pandora faz parte do quadro clínico do paciente, a história e o exame físico devem ser estendidos além daqueles imediatamente relacionados ao trato urinário. Recomenda-se cultura quantitativa de urina e radiografia de abdome na avaliação de todos os gatos com cistite recorrente para excluir infecção e cálculos radiopacos (MAZZOTTI, 2016). Imagens avançadas que incluem radiografia contrastada, ultrassonografia e uretrocistoscopia são úteis para a exclusão de defeitos anatômicos, cálculos radiolúcentes e lesões proliferativas em alguns gatos (BUFFINGTON, 2011; MAZZOTTI, 2016).

Marcadores diagnósticos confiáveis para a doença ainda não estão disponíveis para utilização nas clínicas veterinárias (CHEW; BUFFINGTON, 2013). No estudo de Rubio-Diaz *et al.* (2009), foi feita análise de amostras de gatos utilizando-se IRMS (Microespectroscopia Infravermelha) e SIMCA (Modelagem Independente Suave por Analogia de Classe), que revelou diferenças na concentração de triptofano e seus metabólitos entre gatos saudáveis e afetados.

Outro marcador como a 1-D gel eletroforese, revelou que o padrão de fibronectina urinária (proteína da urina) em gatos com a síndrome foi, significativamente, diferente dos gatos saudáveis controle, encontrando-se aumentada em gatos com cistite em comparação com gatos controle e aqueles com infecção do trato urinário ou urolitíase (LEMBERGER *et al.*, 2011).

Frente à importância do enriquecimento ambiental para gatos domésticos (MAZZOTTI, 2016), surgiu a chamada terapêutica ambiental multimodal (“Multimodal Environmental Modifications” – MEMO), que consiste na implementação de um novo estilo de vida, utilizado para contornar a monotonia e a previsibilidade de um ambiente interior (“indoor”), simulando as atividades naturais dos felídeos (BUFFINGTON *et al.*, 2006). Trata-se de uma abordagem multidisciplinar, que utiliza medidas surpreendentemente fáceis de implementar, conduzindo a uma diminuição da gravidade e da frequência dos episódios (HOSTUTLER *et al.*, 2005).

Mudanças ambientais são necessárias, uma vez que a síndrome de Pandora está relacionada ao estresse e ansiedade dos animais (BUFFINGTON *et al.*, 2006). As mudanças propostas têm como objetivo reduzir o estresse, a agressividade e o medo sentidos pelo animal, promovendo o bem-estar físico e psicológico, exibido pela diversidade comportamental, por meio do aumento da interação positiva entre o gato e outros animais e seres humanos que vivam na mesma casa, manutenção das caixas de areia, mantendo sempre limpas e em ambiente tranquilo; proporcionar a estimulação dos sentidos com introdução de música clássica para promover o bem-estar animal, utilização de sons que mimetizem os encontrados na natureza (chuva, vento, pássaros) e utilização de plantas comestíveis, por exemplo; substituição gradual da ração seca pela úmida ou enlatada, colocação de fontes de água para estimular a ingestão, disponibilização de

estruturas como arranhadores, prateleiras, etc, que permitam a distração do animal, o aumento da sua atividade diária e a expressão de comportamentos característicos da sua espécie (BUFFINGTON *et al.*, 2006; ALHO, 2012; SILVA *et al.*, 2013; MAZZOTTI, 2016).

O manejo nutricional de animais com síndrome de Pandora pode ser instituído, sendo que o principal objetivo deste é aumentar a ingestão de água, visto que o sistema urinário é amplamente acometido na doença (ALHO, 2012). A ingestão de alimentos úmidos mostrou-se mais eficaz na redução das recidivas quando comparado a animais que se alimentavam exclusivamente de rações secas (NORSWORTHY, 2009; BUFFINGTON *et al.*, 2014), além disso, é importante a utilização concomitante de fontes de água corrente e diversos potes de água pelo ambiente (HOSTUTLER *et al.*, 2005). O número de vezes em que o animal se alimenta durante o dia, parece estar relacionado à ingestão de água, desta forma, oferecer o alimento mais vezes ao dia pode auxiliar na prevenção e controle da doença (NORSWORTHY, 2009; ALHO, 2012).

Alguns estudos mostraram que, em muitos gatos, a síndrome de Pandora pode ser tratada com eficácia sem qualquer alteração na dieta, apenas modificando a forma como ela é fornecida ao animal (BUFFINGTON, 2006; SEAWRIGHT, 2008; STELLA, 2011), porém, se uma mudança de dieta parecer apropriada, como por exemplo o adicional de ração úmida, para reduzir o risco de induzir uma aversão ao novo alimento, não é recomendado implementá-lo durante a internação (BUFFINGTON, 2018).

A amitriplina tem demonstrado ser potencialmente efetiva no tratamento em longo prazo de gatos com a doença. No estudo de Kraijer *et al.* (2003), foram avaliados 36 gatos com tratamento com amitriplina na dose de 10mg/gato, a cada

24 horas, durante sete dias. Este estudo demonstrou que em curto prazo, animais com cistite não obtiveram efeitos benéficos com o uso da amitriptilina. No entanto, a dose de 2,5 a 5,0 mg/gato a cada 24 horas, por VO, pode ser instituída a longo prazo em animais com cistite recorrente ou crônica, uma vez que promove analgesia e auxilia na redução da ansiedade (WEISSOVA; NORSWORTHY, 2011).

De acordo com o estudo de Wallius e Tidholm (2009) o pentosan polisulfato (glicosaminoglicano) não demonstrou diferença entre o grupo controle e os animais com cistite, por mais que estes animais com a síndrome tenham alteração na quantidade e qualidade dessa substância no organismo.

O feromônio mais utilizado e conhecido no Brasil é o Feliway®, que contém a fração F3 do feromônio facial felino (FFP), deixado pelos gatos quando estes esfregam suas faces nos sofás, cadeiras, mesas e outros objetos. Vários estudos demonstram mudanças comportamentais dos gatos com o uso do FFP sintético de maneira contínua (spray ou vaporização contínua), podendo ajudar na redução do estresse de maneira geral, ou seja, diminuição da demarcação urinária e por arranhadura, diminuição de miados quando transportados a veterinários e aumento da ingestão de alimento em animais hospitalizados (CHEW; BUFFINGTON, 2013; MAZZOTTI, 2016). Cameron (2004) avaliou o efeito do FFP sintético em gatos com cistite idiopática/intersticial, comparando-os com um grupo controle. No estudo, os gatos tratados, que foram expostos ao FFP sintético, apresentaram menor recorrência de episódios de cistite e, quando esses ocorreram, eram considerados de baixa intensidade. A evidenciação do papel que o FFP sintético tem na melhora clínica dos gatos com cistite intersticial comprova o grande pilar psicossomático na etiologia e manutenção dessa doença, já que este feromônio somente age de

maneira a reduzir o estresse do animal (CAMERON, 2004; GUNN-MOORE; SHENOY, 2004).

Giovaninni e Piai (2010) publicaram um estudo que revelou a importância da acupuntura como medida complementar ao tratamento da síndrome de Pandora. Eles mostraram que esta técnica permite minimizar o estresse, através da modulação da libertação de mediadores da dor e do processo inflamatório, como a substância P, promovendo, deste modo, a homeostasia. Explicam que o estímulo da acupuntura provoca a libertação de encefalinas que atuam como neurotransmissores, bloqueando a libertação da substância P pelas fibras aferentes do tipo C, impedindo assim que a mensagem da dor chegue às células receptoras, no corno dorsal da medula espinhal.

CONCLUSÃO

Por ser uma síndrome complexa que pode ser causada por diversos fatores, faz-se necessário estudos mais aprofundados e atualizações quanto a prevenção e tratamento da mesma. Para chegar a um diagnóstico e decidir as medidas terapêuticas é preciso avaliar outros sistemas do organismo além do urinário, e também o meio em que o gato vive. O protocolo não pode ser igual para todos os animais, pois cada um desenvolve a síndrome de forma diferente e por causas diferentes, porém proporcionar um ambiente que seja compatível com as necessidades comportamentais dos gatos muitas vezes parece atenuar os efeitos de pelo menos algumas manifestações da síndrome de Pandora, além de promover sua saúde geral e bem-estar. O prognóstico da síndrome de Pandora é favorável, desde que todos os sistemas acometidos sejam identificados e tratados, o manejo

adequado ao paciente seja preconizado e haja a colaboração e entendimento por parte do proprietário do animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALHO, A. M. P. V. A. O enriquecimento ambiental como estratégia de tratamento e prevenção da cistite idiopática felina. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2012.
- BORCHARDT, M. Feline Medicine Pandora Syndrome. **Today's Veterinary Nurse**. v.1, 2018. Disponível em: <https://todaysveterinarynurse.com/articles/featurefeline-medicinepandora-syndrome/>. Acesso em 03/05/2019.
- BUFFINGTON, C. A. T.; CHEW, D. J.; BARTOLA, S. P. D. Disorders of the feline lower urinary tract: Interstitial cystitis in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 317-325, 1996.
- BUFFINGTON C.A.T.; CHEW, D.J.; WOODWORTH, B.E. Feline Interstitial cystitis, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, p. 682 – 687, 1999.
- BUFFINGTON, C. A. T. *et al.* Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 8, n. 4, p. 261-280, Aug. 2006.
- BUFFINGTON, C. A. T. Developmental influences on medically unexplained symptoms. **Psychother Psychosom**, 78:139-44, 2009.
- BUFFINGTON, C. A. T. Idiopathic cystitis in domestic cats – beyond the lower urinary tract. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 4, p. 784-796, Jul./Aug. 2011.
- BUFFINGTON, C. A. T. Síndrome de Pandora: reconsidere su enfoque hacia la cistitis idiopática felina. **Veterinary Medicine en Español**. v. 7, n. 6. Jun./Jul. 2012.
- BUFFINGTON, C. A. T. *et al.* From FUS to Pandora syndrome: where are we, how did we get here and where to now? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 5, p. 385-94, 2014.
- BUFFINGTON, C. A. T.; WESTROPP, J. L.; CHEW, D. J. From FUS to Pandora Syndrome: Where are we, how did we get here and where to now? Special Article, **Journal of Feline Medicine And Surgery**, p. 385-394, 2014.

- BUFFINGTON, C. A. T. Feline Medicine Pandora Syndrome in Cats: Diagnosis and Treatment. **Today's Veterinary Practice**, 8(5): p. 30-40, 2018.
- CAMERON, M. E. et al. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 45, n. 3, p. 144-147, Mar. 2004.
- CHEW, D. J. Cistitis Intersticial/idiopática no Obstrutiva en Gatos: Pensando Fuera de la Bandeja de Arena. **Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA**. Barcelona, p. 2-7, 2010.
- CHEW, D.; BUFFINGTON, C. A. T. Pandora Syndrome: It's More than Just the Bladder. **American Association of Feline Practitioners 2013 Conference**, Dallas, Texas, p. 26-29, Sept. 2013.
- DEFAUW, P. A. *et al.* Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, n. 12, p. 967-975, Dec. 2011.
- GIOVANINNI, L. H. & PIAI, V. S. O uso da acupunctura no auxílio à terapia da doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos. **Ciência Rural**, 40(3), p. 712-717, 2010.
- GUNN-MOORE, D. A.; SHENOY, C. M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 6, n. 4, p. 219-225, Aug. 2004.
- 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**, n. 35, p. 147-170, 2005.
- KRAIJER, M.; FINK-GREMMELS, J.; NICKEL, R. F. The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 5, n. 3, p. 191-196, Jun. 2003.
- LEMBERGER, S. I. *et al.* Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis. **American journal of veterinary research**. 72:1407-15, Oct. 2011.
- MAZZOTTI, G. A. Cistite Idiopática Felina. *In*: MAZZOTTI, G. A.; DA ROZA, M. R. **Medicina felina essencial: guia prático**, cap. 4, p. 195-197. 2016.

- NORSWORTHY, G. D. Cistite Idiopática Felina. *In*: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 3 ed, , São Paulo: Rocca, 2009, cap. 42, p. 95-98.
- OSBALDISTON, G. W.; TAUSSIG, R. A. Clinical Reporto on 46 cases of feline urological syndrome. **Veterinary Medicine, Small Animal Clinician**, p. 461 – 468, 1970.
- OSBORNE, C.A. *et. al.* Redefinition of the feline urologic syndrome: feline lower urinary tract disease with heterogeneous causes. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, p. 409 – 438, 1984.
- RECHE JUNIOR, A. J.; BUFFINGTON, C. A. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. **Journal of Urology**, [S.I.], p. 1045-1048, 1998.
- RECHE JUNIOR, A. J.; HAGIWARA, M. K. Histopatologia e Morfometria da Bexiga de Gatos com Doença Idiopática do Trato Urinário Inferior (DITUI). **Ciência Rural**, n. 31, p. 1045-1049, 2001.
- RECHE JUNIOR, A. J.; HAGIWARA, M. Semelhança entre a doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos e a cistite intersticial humana. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 1, Jan./Fev. 2004.
- RUBIO-DIAZ, D. E. *et al.* A candidate serum biomarker for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. **Analyst**. 134:1133-7, Jun. 2009.
- SEAWRIGHT, A. A case of recurrent feline idiopathic cystitis: the control of clinical signs with behavior therapy. **Journal of Veterinary Behavior**, n. 3, p. 32-38, 2008.
- SEKSEL, K. & LINDERMAN, M. J. Use of clomipramine in the treatment of anxiety-related and obsessive-compulsive disorders in cats. *Aus.* **The Veterinary Journal**, v. 76, n. 5, p. 317-321, 1998.
- SILVA, A. C.; MUZZI, R. A. L.; OBERLENDER, G.; MUZZI, L. A. L.; COELHO, M. R., HENRIQUE, B. F. Cistite idiopática felina: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 16, n. 1, p. 93-96, Jan./Jun. 2013.
- SPARKES, A. Feline idiopathic cystitis: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. **Scientific Proceedings Hill's Global Symposium on Feline Lower Urinary Tract Health, Hill's Global Symposium**, Praga, República Checa, p. 8-11, 2014.
- STELLA, J. L.; LORD, L. K.; BUFFINGTON, C. A. T. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial

- cystitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 238, p. 67-73, 2011.
- WALLIUS, B. M.; TIDHOLM, A. E. Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 11(6): p. 409-412, Jun. 2009.
- WEISSOVA, T.; NORSWORTHY, G. D. Feline idiopathic cystitis. *In*: NORSWORTHY, G. *et al.* **The Feline Patient**. 4. ed. Iowa: Wiley-Blackwell. p. 176-178, 2011.
- WESTROPP, J. L.; WELK, K. A.; BUFFINGTON, C. A. T. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. **The Journal of Urology**, 170: p. 2494-2497, 2003.
- WESTROPP, J. L.; KASS, P. H.; BUFFINGTON, C. A.T. **Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis**. *Am J Vet Res*. n. 67, p. 731-736, 2006.
- ZIGMOND, M.J.; FINLAY, J.M.; SVED, A.F. Neurochemical studies of central noradrenergic responses to acute and chronic stress-implications for normal and abnormal behavior. *In*: FRIDMAN, M.J.; CHARNEY, D.S.; DEUTCH, A.Y. **Neurobiological and clinical consequences of stress – from normal adaptation to post-traumatic stress disorder**. Philadelphia: Lippincott-Raven p. 45-60, 1995.

**CAPÍTULO 2 – ESTUDO
RETROSPECTIVO DA
COMPOSIÇÃO MINERAL DOS
URÓLITOS DE GATOS
ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
VETERINÁRIO ESCOLA NO
PERÍODO DE 12 ANOS.**

ESTUDO RETROSPECTIVO DA COMPOSIÇÃO MINERAL DOS URÓLITOS DE GATOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL VETERINÁRIO ESCOLA NO PERÍODO DE 12 ANOS

RETROSPECTIVE STUDY OF THE MINERAL COMPOSITION OF UROLITIS IN CATS SERVED IN A VETERINARY TEACHING HOSPITAL IN THE PERIOD OF 12 YEARS.

Zanette, D. F.¹; Souza, M. S. B.², Zanutto, M. S.²

¹ Mestranda em Clínicas Veterinárias do Programa de Pós-graduação da Universidade Estadual de Londrina (UEL) – dfzanette@hotmail.com

² Professor(a) Doutor(a) do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina (UEL)

RESUMO

A identificação precisa dos tipos minerais que compõem os urólitos e os tampões uretrais é de extrema importância para identificar os fatores predisponentes e instituir o plano terapêutico adequado. Todos os urólitos e tampões uretrais devem ser analisados quantitativamente para determinar a composição mineral. Foram obtidos e analisados 59 urólitos e 14 tampões uretrais de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina entre janeiro de 2007 e janeiro de 2019. A análise quantitativa foi realizada no *Minnesota Urolith Center*. Todos os urólitos eram simples. Não foram encontrados urólitos mistos e compostos. Dos 59 urólitos, 86,5% (n=51) foram classificados como estruvita, 11,9% (n=7) como oxalato de cálcio e 1,6% (n=1) como urato de amônio. Todos os tampões uretrais eram simples e formados por estruvita. As fêmeas foram mais acometidas por urólitos (59,4%, n=35), bem como os gatos sem raça definida (77,9%, n=46), seguido de siameses (13,5%, n=8) e persas (8,5%, n=5). Todos os tampões uretrais foram encontrados em machos (100%, n=14) e em sua maioria também não tinham raça definida (78,5%, n=11). A idade dos animais com urólitos e tampões uretrais variou entre cinco meses e 16 anos, sendo a idade média de 4,6 anos. A localização mais frequente dos urólitos encontrados no momento do diagnóstico foi a bexiga (84,9%, n=50), seguida da uretra (8,5%, n=5), bexiga e uretra concomitantemente (3,4%, n=2), ureter (1,6%, n=1) e rim (1,6%, n=1). Os sinais clínicos de maior ocorrência dos gatos com urólitos foram disúria (82,1%), hematúria (46,4%), vômito (29,2%) e anorexia/hiporexia (21,4%), associados ou não. Todos os gatos com tampões uretrais apresentavam obstrução urinária total ou parcial. Foi possível obter informações da urinálise de 52 dos 59 gatos com urólitos, sendo que 22 (42,3%) apresentaram cristalúria e a maioria não apresentou o mesmo tipo mineral de cristal e urólito. A maioria dos gatos apresentou um pH urinário entre 6,5 e 7,5 (67,3%) e no sedimento urinário havia hematúria em 73,1% (n=38), leucocitúria em 57,7% (n=30); células epiteliais em 42,3% (n=22) e bacteriúria em 28,9% (n=5). A urocultura e o antibiograma foram solicitados em 35 dos 73 gatos (44,6%), sendo que 34 deles tinham urólitos ou tampões uretrais formados por estruvita e apenas um por oxalato de cálcio. Destas 35 amostras, 27 (77,2%) não apresentaram crescimento bacteriano, e as bactérias isoladas nas 8 amostras

restantes foram: *Staphylococcus* sp. (n=4), *Proteus* sp. (n=2), *Escherichia coli* sp. (n=1), *Streptococcus* sp. (n=1). A maioria das amostras positivas era proveniente de fêmeas (75%, n=6). A maior parte dos gatos com urólitos (69,5%, n=41) se alimentava apenas de rações secas comuns do mercado brasileiro, cinco (8,5%) consumiam ração seca comum concomitantemente com ração úmida; um (1,6%) consumia ração seca comum concomitantemente com restos de comida caseira; um (1,6%) era alimentado exclusivamente com comida caseira, quatro (6,7%) com ração seca Premium e quatro (6,7%) com ração seca Super Premium. Os resultados observados no presente estudo servem de base para comparações futuras relacionadas à composição mineral de urólitos e tampões uretrais de gatos no país.

ABSTRACT

The precise identification of the mineral types that compose the uroliths and the urethral plugs is of extreme importance to identify the predisposing factors and institute the appropriate therapeutic plan. All uroliths and urethral plugs should be analyzed quantitatively to determine the mineral composition. A total of 59 uroliths and 14 urethral plugs of cats served at the Veterinary Hospital of the State University of Londrina were obtained and analyzed between January 2007 and January 2019. The quantitative analysis was performed at the *Minnesota Urolith Center*. All uroliths were simple. No mixed and composite uroliths were found. Of the 59 uroliths, 86.5% (n=51) were classified as struvite, 11.9% (n=7) as calcium oxalate and 1.6% (n=1) as ammonium urate. All urethral plugs were simple and formed by struvite. Females were more affected by uroliths (59.4%, n=35), as well as cats with no defined breed (77.9%, n=46), followed by siamese (13.5%, n=8) and persians (8.5%, n=5). All urethral plugs were found in males (100%, n=14) and most of them were no defined breed (78.5%, n=11). The age of animals with uroliths and urethral plugs ranged from 5 months to 16 years, with a mean age of 4.6 years. The most frequent location of the uroliths found at the time of diagnosis was bladder (84.9%, n=50), followed by urethra (8.5%, n=5), bladder and urethra concomitantly (3.4%, n=2), ureter (1.6%, n=1) and kidney (1.6%, n=1). The most frequent clinical signs of cats with uroliths were dysuria (82.1%), hematuria (46.4%), vomiting (29.2%) and anorexia/hyporexia (21.4%), associated or not. All cats with urethral plugs had total or partial urinary obstruction. It was possible to obtain information about urinalysis in 52 of 59 cats with uroliths, 22 (42.3%) of whom presented crystaluria and most didn't present the same mineral type of crystal and urolith. Most of cats had a urinary pH between 6.5 and 7.5 (66.3%) and in the urinary sediment there was hematuria in 73.1% (n=38), leukocyturia in 57.7% (n=30); epithelial cells in 42.3% (n=22) and bacteriuria in 28.9% (n=5). Uroculture and antibiogram were requested in 35 of the 73 cats (44.6%), of which 34 had uroliths or urethral plugs formed by struvite and only one by calcium oxalate. Of these 35 samples, 27 (77.2%) showed no bacterial growth, and the bacteria isolated in the remaining 8 samples were: *Staphylococcus* sp. (n=4), *Proteus* sp. (n=2), *Escherichia coli* sp. (n=1), *Streptococcus* sp. (n=1). Most of the positive samples came from females (75%, n=6). Most of the cats with uroliths fed only dry diets common to the Brazilian market (69.5%, n=41), five (8.5%) consumed common dry ration concomitantly with wet ration; one (1.6%) consumed common dry ration concomitantly with remains of homemade food; one (1.6%) was exclusively fed with homemade food, four (6.7%) with Premium dry ration and four (6.7%) with Super Premium dry ration. The results observed in the present study serve as a basis for future comparisons related to the mineral composition of uroliths and urethral cat buffers in the country.

INTRODUÇÃO

Urolitíase é o termo que se refere à presença de urólitos localizados em qualquer parte do sistema urinário (OSBORNE *et al.*, 1996a; BARTGES, 2011; CALLENS & BARTGES, 2017).

A formação do urólito resulta de distúrbios de base que promovem a precipitação de minerais na urina. Esses fatores incluem influências genéticas, ambientais e nutricionais (OSBORNE *et al.*, 2009a; CALLENS & BARTGES, 2017). Os principais fatores incluem supersaturação da urina, que resulta em formação de cristal (nucleação); os efeitos dos inibidores da nucleação mineral, agregação e crescimento de cristais; agrupamento de cristaloides; efeitos dos promotores de agregação e crescimento de cristais; efeitos de matriz não cristalina e tempo suficiente de retenção de urina, ou trânsito retardado, para que o processo ocorra (BARTGES, 2011). Tudo começa com cristalúria microscópica e se as condições forem favoráveis, cristais microscópicos se agregam para formarem os urólitos (CALLENS & BARTGES, 2017).

A composição mineral dos urólitos felinos mudou nas últimas três décadas. No início dos anos 80, os urólitos de oxalato de cálcio eram considerados raros em cães e gatos, enquanto a estruvita (fosfato de amônio e magnésio) era o tipo mineral mais comum (HUNPRASIT *et al.*, 2014). Em um levantamento realizado por Hunprasis *et al.* (2014), observou-se que em 1981 o oxalato de cálcio formou 1,5% dos urólitos felinos. A partir de 1986, foi observado declínio na porcentagem de urólitos de estruvita e aumento recíproco nos urólitos de oxalato de cálcio. Em 1993, o oxalato de cálcio tornou-se o tipo mineral predominante. Mais recentemente, a frequência de urólitos de estruvita e oxalato de cálcio tornaram-se bastante semelhantes. Em 2013, a estruvita representou 46% e o oxalato de cálcio representou 41% dos urólitos felinos submetidos ao *Minnesota Urolith Center*, ou seja, passou a ser mais comum, assim como nos trabalhos de Escolar e Bellanato (2003), Balazs & Tibor (2015) e Gomes & Fioravanti (2018). A porcentagem de urólitos de urato de amônio encontrada foi baixa nos trabalhos de Osborne *et al.* (1996a) e Escolar e Bellanato (2003), porém, no trabalho de Gomes & Fioravanti (2018), urólitos de urato de amônio foram observados em 15 animais (35,7%) e o oxalato de cálcio em 11 animais (26,2%).

Aumento nos urólitos contendo oxalato de cálcio foi detectado em gatos machos e a porcentagem de urólitos contendo estruvita em fêmeas nos últimos 15

anos diminuiu significativamente (ESCOLAR & BELLANATO, 2003; BALAZS & TIBOR, 2015). No estudo de Escolar & Bellanato (2003), Rogers *et al.* (2011) e Gomes & Fioravanti (2018), houve um predomínio de machos com urolitíase (61,9%) e no estudo de Thumchai *et al.* (1996), fêmeas de um a dois anos de idade tiveram maior risco de urólitos de estruvita.

De acordo com Thumchai *et al.* (1996), Canon *et al.* (2007), Houston & Moore (2009); Hesse *et al.* (2012) e Bartges (2016) espera-se que os gatos com mais idade apresentem predominância de urólitos de oxalato de cálcio. Para Rogers *et al.*, (2011), a faixa etária mais frequente para o aparecimento dos urólitos em gatos foi entre cinco e 11 anos. Segundo Cannon *et al.* (2007), a estruvita foi significativamente mais comum que o oxalato de cálcio em gatos mais jovens.

A grande maioria dos gatos com urólitos de estruvita não apresenta raça definida, seguido dos siameses e persas. De acordo com o estudo de Escolar & Bellanato (2003) e Gomes & Fioravanti (2018), 83,3% e 85,6% eram gatos SRD, respectivamente.

No estudo de Cannon *et al.* (2007) e Gomes & Fioravanti (2018), a localização mais comum para todos os tipos de urólitos encontrados foi a bexiga, seguida da uretra e um aumento significativo no número de urólitos na porção superior do trato urinário (rins e ureteres) foi encontrado para urólitos contendo oxalato de cálcio.

Os sinais clínicos de animais com urolitíase variam de acordo com o segmento acometido, quantidade de urólitos e formato dos mesmos (NORSWORTHY, 2009; GRAUER, 2015; MAZZOTTI, 2016). Geralmente os pacientes apresentam sinais de doença do trato urinário como estrangúria, disúria e hematúria, como no caso dos trabalhos de Escolar & Bellanato (2003) e Gomes & Fioravanti (2018), mas também podem ser observados sinais inespecíficos (apatia, vômito e anorexia) ou a completa ausência de sinais (NORSWORTHY, 2009; GRAUER, 2015).

A baixa prevalência de cristalúria na urinálise no trabalho de Gomes & Fioravanti (2018), indica que nem todos os gatos com urólito terão a presença de cristalúria e, quando presente, nem sempre os cristais têm a mesma composição dos urólitos (DAUDON & FROCHOT, 2015; MAZZOTTI, 2016), não sendo possível instituir tratamento adequado apenas com essa informação.

Em alguns gatos com urólitos de oxalato de cálcio, o pH urinário não é ácido, o que não é comum para este tipo de urólito, mas, sabe-se que no período pós-

prandial, a urina tende a ter um pico de alcalinidade em resposta à maior secreção de ácidos estomacais (RUSSEL, 2013).

Hematúria e leucocitúria fazem parte do padrão de sedimento que é característico da litíase vesical (LULICH & OSBORNE, 2009; ALBASAN *et al.*, 2012). Segundo Hunprasis *et al.* (2014) e Mazzotti (2016), a presença de urólitos de estruvita induzida por infecção é mais comum em cães e a formação de estruvita em urina estéril é predominante em gatos. A prevalência de cistite bacteriana em felinos é bastante baixa nos animais jovens, tornando-se mais comum em gatos idosos e com outras afecções concomitantes. Dos gatos que apresentam doença do trato urinário, cerca de 1 a 8% apresentam bacteriúria (MAZZOTTI, 2016). Quando se formam urólitos induzidos por infecção, bactérias são capturadas da matriz do urólito, e, à medida que este se dissolve, essas bactérias são liberadas na urina. Sem a terapia antimicrobiana correta, as bactérias podem crescer e interromper o processo de dissolução (NORSWORTHY, 2009; PRESSLER & BARTGES, 2010; CALLENS & BARTGES, 2017).

Tampões uretrais raramente são submetidos ao laboratório para análise. Embora os profissionais costumam submeter apenas urólitos para análises quantitativas, a submissão dos tampões uretrais também é indicada. Dentre os tampões uretrais que são enviados, a estruvita é o componente mineral mais detectado e machos são mais comumente afetados (OSBORNE *et al.*, 1996b; ESCOLAR & BELLANATO, 2003; OSBORNE *et al.*, 2009b).

A formação e crescimento do urólito depende da supersaturação da urina com minerais calculogênicos, portanto dietas que possuem excesso de minerais ou proteínas podem contribuir para a formação de urólitos (LULICH *et al.*, 2004). De acordo com Osborne *et al.*, (1996a), a formação de urina altamente ácida e concentrada associada ao consumo de dietas ricas em precursores de purinas (especialmente fígado) parece ser fator de risco em alguns casos de urólitos de urato de amônio. Fatores de risco que promovem a supersaturação urinária e a subsequente formação de urólitos de purina ainda não foram determinados (HUNPRASIT *et al.*, 2014). Segundo Norsworthy (2009), Hunprasis *et al.* (2014) e Mazzotti (2016), nem todos os tipos de urólitos podem ser dissolvidos com manipulação dietética. Os urólitos que não mostrarem evidência de dissolução em três a quatro semanas (desde que o proprietário esteja em conformidade com as

instruções de alimentação) devem ser removidos cirurgicamente e enviados para um laboratório para avaliação da composição mineral.

Atualmente, existem rações que promovem a dissolução dos urólitos de estruvita em um curto período de tempo (NORSWORTHY, 2009; HUNPRASIT *et al.*, 2014), porém, dietas para dissolver urólitos de oxalato de cálcio ainda não estão disponíveis, por isso controlar o pH e os fatores de risco que promovem a supersaturação do oxalato de cálcio na urina deve minimizar a recorrência do urólito de oxalato de cálcio em gatos (HUNPRASIT *et al.*, 2014). O mesmo vale para animais com urólito de urato de amônio, visto que a urina ácida é um fator de risco (ALBASAN *et al.*, 2012; DEAR *et al.*, 2011).

De acordo com Osborne & Lulich (1999), a urolitíase ocorre com muita frequência e é recidivante, portanto a identificação de urólitos no trato urinário não deve ser o objetivo final da investigação diagnóstica, devendo-se buscar outras desordens de origem genética, metabólica e alimentar (ALBASAN *et al.*, 2012; HOUSTON *et al.*, 2016). Exames complementares tais como urinálise, urocultura e exames de imagem, quando disponíveis, e dados como raça, idade e gênero do paciente associado à identificação da composição do urólito ajudam a definir as possíveis causas que levaram ao processo de litogênese e a instituir o melhor tratamento (ROSS *et al.*, 1999; LULICH & OSBORNE, 2009; MOORE, 2007).

Ao considerar que a urolitíase felina apresenta diferenças regionais (ROGERS *et al.*, 2011; HESSE *et al.*, 2012; HOUSTON *et al.*, 2016) é importante a realização de estudos para aumentar o conhecimento sobre a doença no Brasil, bem como melhorar as medidas terapêuticas e preventivas, visando minimizar a taxa de recorrência. Dessa forma, objetivou-se com o presente estudo determinar a composição mineral de urólitos e tampões uretrais de pacientes felinos e analisar dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes acometidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo compreendeu a análise da composição mineral dos urólitos e tampões uretrais de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, bem como características clínicas e laboratoriais quando disponíveis através dos prontuários, no período entre janeiro de 2007 e janeiro de 2019.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso dos Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL) obtendo o Certificado de Aprovação nº 148/2018.

Após o atendimento dos animais e do diagnóstico de urolitíase, os urólitos e tampões uretrais foram obtidos através de cistotomia ou desobstrução, a critério do Médico Veterinário responsável pelos casos, e foram armazenados em um recipiente plástico limpo e seco, com a respectiva identificação do animal. Posteriormente, foram enviados para o *Minnesota Urolith Center* (MUC), na Universidade de Minnesota, St. Paul, MN, EUA, onde foram avaliados quantitativamente.

A análise quantitativa consistiu em determinar a proporção da composição mineral do urólito e as técnicas utilizadas pelo referido centro são a microscopia de luz polarizada e a espectroscopia infravermelha. Em alguns casos a técnica de espectroscopia por raios-X com dispersão de energia (EDAX) é utilizada pelo grupo.

Os urólitos foram classificados segundo a terminologia adotada pelo *Minnesota Urolith Center*. Os urólitos simples apresentam 70% ou mais de um único tipo mineral predominando nas diferentes camadas, os urólitos mistos apresentam menos de 70% de um tipo mineral em pelo menos uma camada e os urólitos compostos são aqueles que apresentam minerais distintos predominando (>70%) em diferentes camadas (ULRICH *et al.*, 1996).

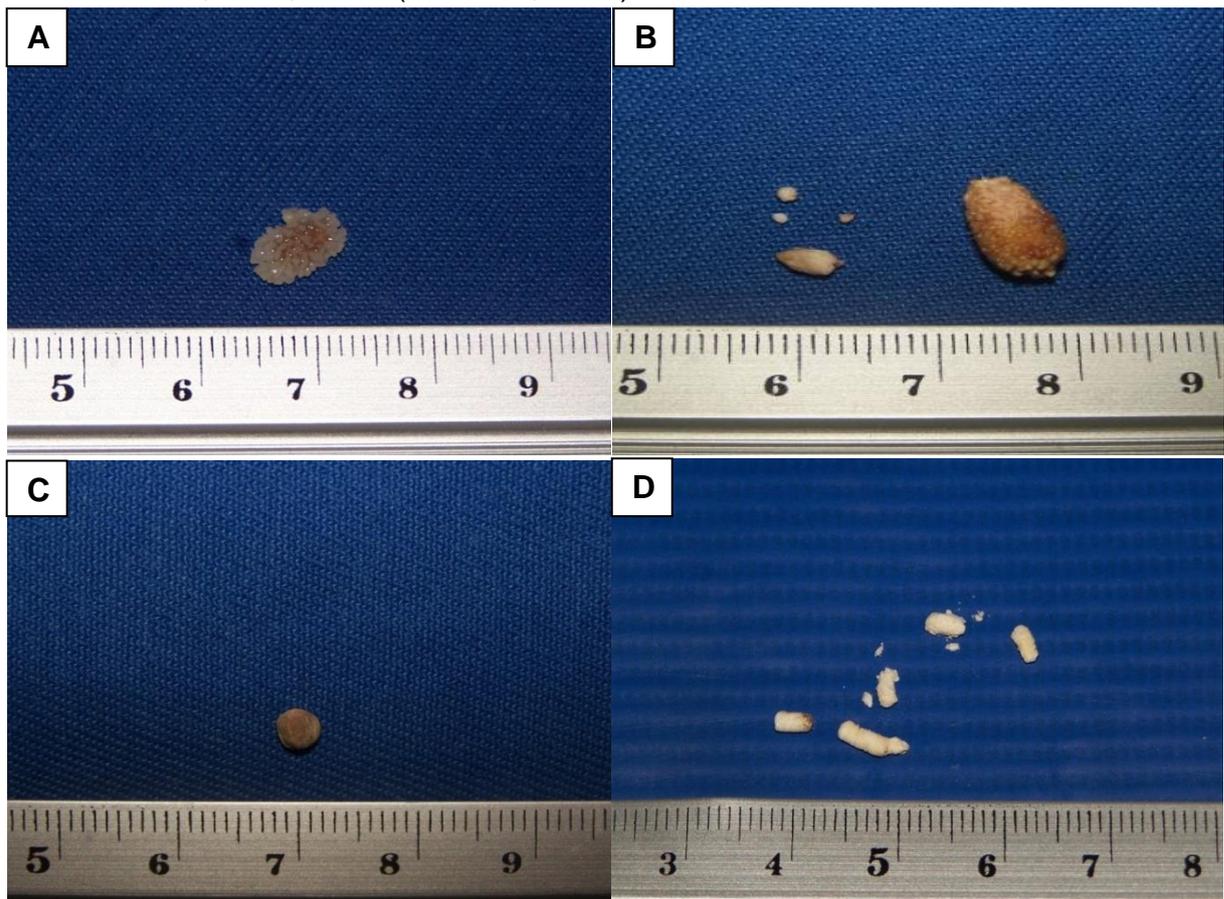
Os pacientes foram agrupados por faixa etária e distribuídos em três categorias: gatos com menos de dois anos; entre dois e seis anos e com mais de seis anos. Também foram separados por gênero e raça. Alguns dados dos prontuários, quando disponíveis, tais como sinais clínicos e alterações em exame físico, urinálise, cultura urinária e antibiograma e tipo de alimentação também foram avaliados. As características clínicas e laboratoriais dos gatos com urolitíase e a frequência mineral da composição dos urólitos e tampões uretrais foram analisadas descritivamente em termos de frequência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados 59 urólitos e 14 tampões uretrais de gatos. Todos os urólitos foram classificados como simples (n=59). Não foram encontrados urólitos mistos e compostos. Os urólitos de composição simples são os mais comumente observados. No estudo de Gomes e Fioravanti (2018), os urólitos classificados como simples compreenderam um total de 53,9%. Já Osborne *et al.*

(2009b) encontraram em 95,8% dos casos, urólitos simples, 3,1% compostos e 0,72% mistos. Dos 59 urólitos deste estudo, 86,5% (n=51) foram classificados como estruvita, 11,9% (n=7) como oxalato de cálcio, 1,6% (n=1) como urato de amônio e todos os tampões uretrais eram formados por estruvita (figura 1), corroborando com a literatura que diz que entre os tampões uretrais que são enviados, a estruvita é o componente mineral mais comumente detectado (OSBORNE *et al.*, 1996b; ESCOLAR & BELLANATO, 2003; OSBORNE *et al.*, 2009b). Osborne *et al.* (2009b) obteve 83,45% de tampões uretrais formados por estruvita.

Figura 1. Fotografias de urólitos e tampões uretrais de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019. **A.** Urólito vesical de estruvita de uma fêmea, SRD, 1 ano. **B.** Urólitos ureterais de oxalato de cálcio de uma fêmea, Persa, 3 anos. **C.** Urólito renal de urato de amônio de uma fêmea, SRD, 8 anos **D.** Tampões uretrais de um macho, SRD, 1 ano (Londrina, 2019)



No início dos anos 80, os urólitos de oxalato de cálcio eram considerados raros em cães e gatos, enquanto a estruvita era o tipo mineral mais comum (HUNPRASIT *et al.*, 2014). Osborne *et al.*, (1996a) relataram uma porcentagem

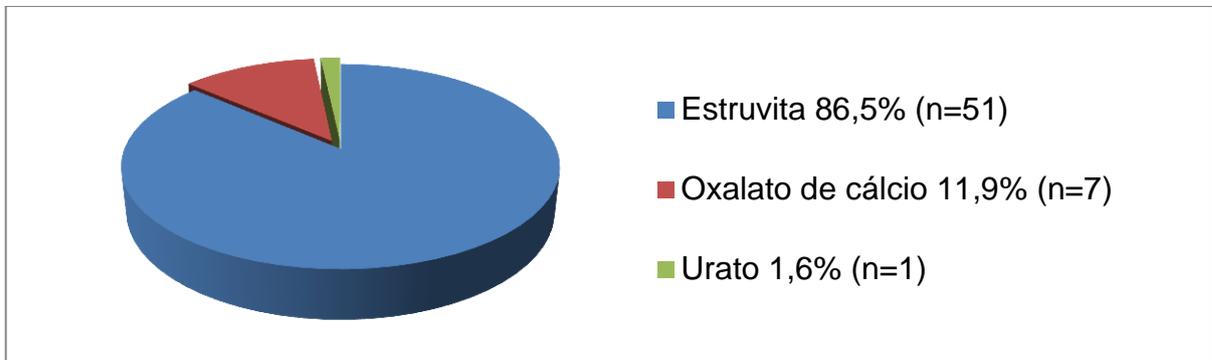
menor de urólitos de estruvita (47,6%) e maiores proporções de urólitos de oxalato de cálcio assim como Cannon *et al.* (2007) que obtiveram em seu estudo, 2.270 urólitos de estruvita e 2.764 de oxalato de cálcio, ao passo que os urólitos contendo estruvita foram o tipo mineral predominante avaliado até 1993 e durante os últimos 20 anos, a proporção de urólitos de oxalato de cálcio, principalmente para urólitos renais, aumentou significativamente. Embora tenha ocorrido um aumento no número de urólitos de oxalato de cálcio em meados da década de 90, durante os três últimos anos do período do estudo de Cannon *et al.* (2007), entre 2002 e 2004, a diferença percentual entre esses dois tipos de urólitos foi de apenas 14%, sendo o oxalato de cálcio o tipo mineral predominante. O *MUC* relatou achados semelhantes em dados epidemiológicos sobre a composição mineral de urólitos entre 1981 a 1997 (LEKCHAROENSUK *et al.*, 2000), assim como Rogers *et al.* (2011) e dados recentes relatados pelo *MUC* sugeriram uma tendência similar (OSBORNE & LULICH, 2005).

Diferente das avaliações quantitativas descritas pelos estudos de Osborne *et al.* (1996a), Osborne & Lulich (2005), Cannon *et al.* (2007), Rogers *et al.* (2011) e Hunprasad *et al.* (2014), no presente trabalho obteve-se um predomínio dos urólitos de estruvita (Figura 2).

Nos anos 2000, a frequência de urólitos de oxalato de cálcio felinos começou a diminuir enquanto a frequência de urólitos de estruvita aumentou. Durante 2004 e 2005, o número de urólitos de estruvita submetidos ao *MUC* ultrapassou aqueles que continham oxalato de cálcio. Dos 10.093 urólitos felinos submetidos ao *MUC* em 2006, 5.001 (50%) eram estruvita e 3.914 (39%) eram oxalato de cálcio (OSBORNE *et al.*, 2009b). O estudo de Balazs & Tibor (2015) demonstra que a proporção entre o número de urólitos de oxalato de cálcio e os de estruvita aumentou muito pouco ao longo dos nove anos da pesquisa. Segundo Neumann *et al.* (1996), aproximadamente 64% dos urólitos formados em gatos contêm estruvita. Escolar e Bellanato (2003) avaliaram 34 urólitos de felinos sendo 18 (52,9%) formados por estruvita, 10 (29,4%) por urato de amônio, três por fosfato de cálcio e três por oxalato de cálcio. Em um estudo mais recente, Balazs & Tibor, (2015) e Gomes & Fioravanti (2018) também detectaram um maior número de urólitos de estruvita (77,3%, n=371 e 55,5%, n=35, respectivamente). A porcentagem de urólitos de urato de amônio encontrada foi baixa. Osborne *et al.* (1996a) e Escolar e Bellanato (2003) encontraram menos de 7%, corroborando com o presente estudo, onde apenas um urólito de urato de amônio foi encontrado (1,6%). Com exceção de um urólito de

urato de amônio formado como resultado de um desvio portossistêmico congênita no estudo de Escolar e Bellanato (2003), a causa dos urólitos de urato de amônio e sua prevalência é desconhecida. Embora mais urólitos contendo urato de amônio tenham sido detectados no final da década de 1980, no trabalho de Cannon *et al.*, (2007), nenhuma tendência significativa foi detectada nas submissões de urólitos contendo urato de amônio, já no trabalho de Gomes & Fioravanti (2018), 35,7% (n=15) de 42 felinos com urolitíase tinham urólitos deste mineral.

Figura 2. Frequência da composição mineral observada em 59 urólitos de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019 (Londrina, 2019)



Com relação ao sexo, com o passar dos anos houve um aumento na quantidade de urólitos contendo oxalato de cálcio em gatos machos (ESCOLAR & BELLANATO, 2003; BALAZS & TIBOR, 2015). De acordo com Thumchai *et al.* (1996), fêmeas de um a dois anos de idade tiveram maior risco de desenvolverem urólitos de estruvita. No estudo de Escolar & Bellanato (2003), 10 urólitos de estruvita foram encontrados em machos e sete em fêmeas, corroborando com o estudo de Rogers *et al.* (2011) que avaliou 2.540 urólitos e em sua maioria eram de machos e com o estudo de Gomes & Fioravanti (2018), que também obteve um predomínio de urolitíase em machos (61,9%) e 92,8% eram castrados. Neste estudo, houve o predomínio de urólitos encontrados em fêmeas (59,4%, n=35), sendo que 65,7% (n=23) eram castradas. Dos machos, 70,8% (n=17) eram castrados. Todos os tampões uretrais encontrados no presente estudo eram de machos (n=14).

A idade dos animais com urólitos e tampões uretrais variou entre cinco meses e 16 anos, sendo a idade média de 4,6 anos. Dos 59 felinos com urólitos do estudo, oito (13,6%) tinham menos de dois anos, 38 (64,4%) entre dois e seis anos, e 12 (20,4%) mais de seis anos, conforme tabela 1. A idade de um gato (1,6%) não foi

identificada. Todos os gatos com tampões uretrais tinham menos de seis anos (n=14) e 50% (n=7) menos de dois anos (tabela 2). Para Rogers *et al.* (2011), a faixa etária mais frequente para o aparecimento dos urólitos em gatos foi de cinco a 11 anos. De acordo com Thumchai *et al.* (1996), o risco de formação de urólito de oxalato de cálcio aumentou com a idade. Segundo Cannon *et al.* (2007), a estruvita foi significativamente mais comum que o oxalato de cálcio em gatos mais jovens, o que corrobora com o presente estudo onde todos os urólitos dos gatos com menos de dois anos (13,6%, n=8) e entre dois e seis anos (64,4%, n=38) eram de estruvita. Rogers *et al.* (2011), no entanto, obtiveram frequência semelhante entre estruvita e oxalato em gatos dos três aos 13 anos de idade. A idade média dos gatos afetados no estudo de Balazs & Tibor (2015) foi de seis e 7,5 anos com urólitos de estruvita e oxalato de cálcio, respectivamente. De acordo com a literatura, gatos com mais de sete anos apresentam predominância de urólitos de oxalato de cálcio (KRUGER & ALLEN, 2000; CANNON *et al.*, 2007; HOUSTON & MOORE, 2009; HESSE *et al.*, 2012; BARTGES, 2016), nesse estudo, dos quatro animais que apresentaram urólitos de oxalato de cálcio, apenas um (25%) tinha mais de sete anos.

Tabela 1. Valores absolutos e porcentagem do tipo mineral presente nos urólitos de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019, distribuídos segundo a faixa etária dos pacientes (Londrina, 2019)

Faixa etária	Estruvita	Oxalato de cálcio	Urato de amônio	Total
< 2 anos	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Entre 2 e 6 anos	32 (84,2%)	6 (15,8%)	0 (0%)	38 (100%)
> 6 anos	10 (83,4%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	12 (100%)

Tabela 2. Valores absolutos e porcentagem dos tampões uretrais de estruvita de gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019, distribuídos segundo a faixa etária dos pacientes (Londrina, 2019)

Faixa etária	Tampões uretrais de estruvita
< 2 anos	7 (50%)
Entre 2 e 6 anos	7 (50%)
> 6 anos	0 (0%)
Total	14 (100%)

Quanto à avaliação de predisposição racial, a maioria (80,4%, n=41) dos 51 gatos com urólitos de estruvita não apresentavam raça definida. No estudo de Escolar & Bellanato (2003) e Gomes & Fioravanti (2018), 83,3% e 85,6% eram felinos SRD, respectivamente. Escolar & Bellanato (2003) encontraram dois gatos siameses e um persa em 18 gatos com urolitíase e Gomes & Fioravanti (2018), de 42 gatos, encontraram dois siameses (4,8%), dois persas (4,8%), um himalaio (2,4%) e um angorá (2,4%). No presente relato, dos 59 urólitos enviados para a análise, 13,5% (n=8) eram de siameses e 8,5% (n=5) de persas.

Cannon *et al.* (2007) revelaram que gatos domésticos de pelo longo têm urólitos de oxalato de cálcio em número maior do que urólitos de estruvita, assim como gatos persas e himalaias (THUMCHAI *et al.*, 1996; CANNON *et al.*, 2007; BALAZS & TIBOR, 2015). Manx e gatos siameses têm significativamente mais urólitos de estruvita de acordo com Thumchai *et al.* (1996) e Cannon *et al.* (2007). Para Balazs & Tibor (2015), a raça siamesa foi super-representada entre os gatos produtores de urólitos de cistina. Tais dados corroboram parcialmente com os dados do presente estudo, pois dos oito urólitos de gatos siameses e dos cinco urólitos de gatos persas, 87,5% (n=7) e 60% (n=3) respectivamente, eram compostos por estruvita. Apenas dois (28,6%) dos sete urólitos de oxalato de cálcio eram de gatos persas.

A localização mais frequente dos urólitos encontrados no momento do diagnóstico foi a bexiga (84,8%, n=50), seguida da uretra (8,5%, n=5), na bexiga e na uretra concomitantemente (3,4%, n=2), no ureter (1,6%, n=1) e no rim (1,6%, n=1). Nos trabalhos de Cannon *et al.* (2007) e Gomes & Fioravanti (2018), a localização mais comum para todos os tipos de urólitos encontrados foi a bexiga, seguida da uretra. Um aumento significativo no número de urólitos na porção superior do trato urinário (rins e ureteres) foi encontrado para urólitos contendo oxalato de cálcio. Urólitos contendo estruvita foram raramente detectados na porção do trato urinário superior, e a maioria encontrada (n = 8) foi registrada em meados dos anos 80 (HUNPRASIT *et al.*, 2014).

Os sinais clínicos de animais portadores de urolitíase variam de acordo com o segmento acometido, quantidade e formato. Geralmente os pacientes apresentam sinais de doença do trato urinário como estrangúria, disúria e hematúria (NORSWORTHY, 2009; GRAUER, 2015; MAZZOTTI, 2016). Também podem ser observados sinais inespecíficos (apatia, vômito e anorexia) ou a completa ausência

de sinais (NORSWORTHY, 2009; GRAUER, 2015). Os sinais clínicos de maior ocorrência no presente estudo foram disúria (82,1%), hematuria (46,4%), vômito (29,2%), anorexia/hiporexia (21,4%) e obstrução (25%), associados ou não, o que corroborou com o estudo realizado por Escolar & Bellanato, (2003) e Gomes & Fioravanti (2018), onde a maioria dos gatos estudados também apresentou sinais de doença do trato urinário inferior: disúria, hematuria, polaciúria e, em alguns casos, obstrução uretral e sinais sistêmicos. No presente estudo, todos os gatos com tampões uretrais apresentavam obstrução urinária total ou parcial no momento do diagnóstico.

Foi possível obter informações da urinálise de 52 dos 59 gatos com urólitos. Destes 52 gatos, 22 (42,3%) apresentavam cristalúria e em alguns casos (n=14), o tipo de urólito e o cristal encontrado não eram os mesmos. A baixa prevalência de cristalúria indica que nem todos os gatos com urólito terão a presença de cristalúria e, quando ela está presente, nem sempre os cristais têm a mesma composição dos urólitos (DAUDON & FROCHOT, 2015), não sendo possível instituir um tratamento adequado apenas com essa informação. Esses resultados são similares aos descritos por outros autores (LULICH & OSBORNE, 2009; ALBASAN *et al.*, 2012; GOMES & FIORAVANTI, 2018). O tipo de urólito e de cristais observados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Composição do urólito e tipo de cristal observado na urinálise de 22 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019 (Londrina, 2019)

Tipo de urólito	Tipo de cristal	Gatos com cristalúria (n)
Estruvita	Estruvita e oxalato de cálcio	4
Estruvita	Estruvita	5
Estruvita	Oxalato de cálcio e cistina	2
Estruvita	Oxalato de cálcio	4
Oxalato de cálcio	Estruvita e oxalato de cálcio	3
Oxalato de cálcio	Oxalato de cálcio	3
Urato de amônio	Urato e oxalato de cálcio	1

O pH urinário foi classificado em três categorias: inferior a 6,5 (ácido), entre 6,6 e 7,5 e superior a 7,6 (alcalino), conforme quadro 2. De acordo com Lulich & Osborne (2009), a estruvita é o mineral mais comumente encontrado em cálculos onde o pH urinário é alcalino. No presente estudo, a maioria dos gatos apresentava

um pH urinário entre 6,5 e 7,5, e, nesse caso, pode-se considerar que o pH urinário foi importante na formação dos urólitos, visto que 28 (80%) dos gatos com o pH urinário entre 6,5 e 7,5 tinham pH de 7,0 e todos tinham urólitos de estruvita e, de acordo com Palma *et al.* (2009) e Osborne *et al.* (1996a), pH urinário acima de 6,9 já aumenta a susceptibilidade de formar urólitos de estruvita.

Quadro 2. pH urinário observado na urinálise de 52 gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período compreendido entre janeiro 2007 e janeiro de 2019 (Londrina, 2019)

pH urinário	Gatos (n)
Inferior a 6,5	12
Entre 6,6 e 7,5	35
Superior a 7,6	5
Total	52

Foi possível observar que em alguns gatos (n=3) com urólitos de oxalato de cálcio o pH urinário era 7,0, o que não é comum para este tipo de urólito, e a justificativa para tal achado, é o possível momento em que a urina foi coletada e enviada para análise, pois sabe-se que no período pós-prandial a urina tende a ter um pico de alcalinidade em resposta à maior secreção de ácidos estomacais (RUSSEL, 2013), e nas urinálises destes gatos mostra que não havia essa informação.

Quanto às células presentes no sedimento urinário, 73,1% dos gatos (n=38) apresentaram hematúria; 57,7% (n=30) leucocitúria; 42,3% (n=22) células epiteliais e 28,9% bacteriúria (n=15). Esse padrão de sedimento, com presença de células inflamatórias é característico da urolitíase (LULICH & OSBORNE, 2009; ALBASAN *et al.*, 2012).

Segundo Hunprasit *et al.* (2014) e Mazzotti (2016), a presença de urólitos de estruvita induzida por infecção é mais comum em cães e a formação de estruvita em urina estéril é predominante em gatos. A prevalência de cistite bacteriana em gatos é bastante baixa nos animais jovens, tornando-se mais comum em gatos idosos e com outras afecções concomitantes. Dos gatos que apresentam doença do trato urinário, cerca de 1 a 8% apresentam bacteriúria (MAZZOTTI, 2016). Quando se formam urólitos induzidos por infecção, bactérias são capturadas da matriz do urólito, e a

medida que este se dissolve, essas bactérias são liberadas na urina. Sem a terapia antimicrobiana adequada, as bactérias podem crescer e interromper o processo de dissolução (PRESSLER & BARTGES, 2010; CALLENS & BARTGES, 2017).

No presente estudo, a urocultura e o antibiograma foram realizados em 35 dos 73 gatos com urólitos e tampões uretrais, sendo que 34 deles tinham urólitos ou tampões uretrais formados por estruvita, e apenas um por oxalato de cálcio. Destas 35 amostras, em 27 (77,2%) não houve crescimento bacteriano e as bactérias isoladas nas oito amostras restantes foram: *Staphylococcus* sp. (n=4), *Proteus* sp. (n=2), *Escherichia coli* sp. (n=1), *Streptococcus* sp. (n=1). Apesar de não ter sido pesquisada a atividade da urease nas amostras, 75% (6/8) estavam entre os gêneros relatados por Lulich *et al.*, (2004) e Callens & Bartges (2017), como sendo as bactérias produtoras de urease mais frequentemente associadas à urolitíase por estruvita (*Staphylococcus* sp., *Proteus* sp., *Enterococcus* sp. e *Mycoplasma* sp.). A maioria das amostras era proveniente de fêmeas (75%, n=6), apenas duas eram de machos (25%). Uma das oito amostras era de um gato da raça Siamês, as outras sete pertenciam a gatos SRD. Em um estudo realizado por Escolar & Bellanato (2003) com 34 gatos com urolitíase, apenas três dos gatos puderam ser confirmados como tendo tido infecções do trato urinário antes da ocorrência dos urólitos; todos eles tinham urólitos de estruvita.

Segundo Osborne & Lulich (1999), a urolitíase é recidivante. Sete gatos já tinham apresentado urolitíase antes, porém em nenhum dos casos havia a análise do urólito anterior. Apenas uma (14,2%) destas recidivas era de uma fêmea e três (42,8%) dos sete gatos tinham apenas tampões uretrais. Um (14,2%) dos gatos com recidiva era da raça persa, os demais, de gatos SRD.

Tampões uretrais raramente são submetidos para análise, porém, a submissão dos mesmos também é indicada. A estruvita é o componente mineral mais comumente detectado em tampões uretrais e os machos são os mais comumente afetados (OSBORNE *et al.*, 1996b; ESCOLAR & BELLANATO, 2003; OSBORNE *et al.*, 2009b), de acordo com o presente estudo, no qual 100% (n=14) dos tampões uretrais eram formados por estruvita. Os tampões uretrais foram encontrados em 11 gatos SRD, um persa e dois siameses com idade entre cinco meses e cinco anos. nove deles eram alimentados com ração seca comum, um com ração seca comum e dieta caseira, concomitantemente, dois com ração seca e

úmida comuns concomitantemente, um com ração seca Super Premium e um com Ração seca Super Premium terapêutica (*Urinary*).

O excesso de magnésio (que acompanha algumas rações) e outros fatores de risco, como baixa densidade calórica (que resulta em maior ingestão de alimentos e minerais), pH urinário alcalino e baixa umidade na dieta, estimulam o desenvolvimento da urolitíase por estruvita (OSBORNE *et al.*, 1996a). A formação e o crescimento do urólito dependem da supersaturação da urina com minerais calculogênicos, portanto, dietas que possuam excesso de minerais ou proteínas podem contribuir para a formação de urólitos (LULICH *et al.*, 2004). A maior parte dos 59 gatos com urólitos (69,5%, n=41) se alimentava apenas de rações secas comuns do mercado brasileiro. Apenas cinco (8,5%) consumiam ração seca comum concomitantemente com ração úmida; um consumia ração seca comum concomitantemente com restos de comida caseira (1,6%); um (1,6%) gato era alimentado exclusivamente com comida caseira, quatro (6,7%) com ração seca Premium, quatro (6,7%) com ração seca Super Premium. A dieta de três gatos era desconhecida. No estudo de Escolar & Bellanato (2003), 75% dos gatos com urólitos de estruvita consumia apenas ração seca.

Os fatores de risco que promovem a supersaturação urinária e a subsequente formação de urólitos de urato de amônio, ainda não foram determinados (HUNPRASIT *et al.*, 2014). De acordo com Osborne *et al.* (1996a), a formação de urina altamente ácida e concentrada e o consumo de dietas ricas em precursores de purinas e fígado, parecem ser fatores de risco em alguns casos de urólitos de urato de amônio. Segundo estudo de Hunprasisit *et al.* (2014), apenas 5% dos urólitos felinos em 2013 eram compostos por purinas. Quatro dos 10 gatos com urólitos de urato de amônio, segundo estudo de Osborne *et al.* (1996a), consumiam dietas caseiras, dois deles contendo principalmente fígado. No presente estudo, o único gato que apresentou urólito de urato de amônio se alimentava de ração seca Premium e restos de comida caseira, porém não foi possível saber pelos dados do prontuário se o fígado estava presente na alimentação do mesmo.

Segundo Hunprasisit *et al.* (2014), nem todos os tipos de urólitos podem ser dissolvidos com manipulação dietética. Os urólitos que não mostrarem evidência de dissolução em três a quatro semanas, desde que o proprietário esteja em conformidade com as instruções de alimentação, devem ser removidos cirurgicamente e enviados para avaliação da composição mineral.

No passado, pesquisas envolvendo o magnésio como uma causa potencial de urólitos de estruvita em gatos, levaram os fabricantes de ração a restringirem o teor de magnésio das dietas e adicionar ingredientes para promover urina mais ácida, na tentativa de minimizar o potencial promotor de estruvita de seus produtos (BUFFINGTON *et al.*, 1990), porém, resultam na liberação de carbonato e fosfato de cálcio ósseo, possivelmente resultando em hipercalciúria (DIBARTOLA, 2000). Dietas para dissolver urólitos de oxalato de cálcio não estão disponíveis no mercado. A formação de urólitos de oxalato de cálcio está associada a uma sequência complexa e incompletamente compreendida de eventos. A formação inicial de cristais e o subsequente crescimento de cristais são, pelo menos em parte, um reflexo da supersaturação da urina, então controlar os fatores de risco que promovem a supersaturação do oxalato de cálcio na urina (por exemplo, hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperacidúria, hipocitratúria e urina altamente concentrada) devem minimizar a recorrência do urólito de oxalato de cálcio em gatos (HUNPRASIT *et al.*, 2014). O mesmo vale para animais com urólito de urato de amônio, visto que a urina ácida é um fator de risco (ALBASAN *et al.*, 2012; DEAR *et al.*, 2011).

Como a estruvita é o tipo mineral predominante, é importante considerar uma dieta calculolítica para o controle de gatos com risco de urolitíase de estruvita. Atualmente, existem dietas terapêuticas que promovem a dissolução do urólito de estruvita em um curto período de tempo (NORSWORTHY, 2009; HUNPRASIT *et al.*, 2014; MAZZOTTI, 2016). Alguns autores recomendam uma dieta restrita de magnésio, fornecer um acidificante urinário para manter o pH da urina abaixo de 6,6, estimular a ingestão de água (NORSWORTHY, 2009; MAZZOTTI, 2016) e a atividade física (LEWIS & MORRIS, 1984).

CONCLUSÃO

Nesse estudo, foram encontrados apenas urólitos e tampões uretrais de composição simples. A maioria dos gatos não possuía raça definida. A estruvita foi o mineral mais encontrado nos urólitos deste estudo. As fêmeas foram mais acometidas com urólitos, principalmente formados por estruvita. Todos os tampões uretrais eram de machos e todos eram formados por estruvita. Gatos com idade inferior a seis anos foram mais acometidos. Hematúria, disúria e vômito foram os sinais clínicos específicos mais comuns em gatos com urólitos. Todos os animais

com tampões uretrais apresentaram obstrução urinária total ou parcial. Na urinálise, hemácias e leucócitos são os achados mais consistentes e a cristalúria o menos relevante. Gatos alimentados somente com ração seca foram os mais predispostos a urolitíase, tampões uretrais e recorrência da doença. Um conhecimento preciso da composição mineral do urólito e dos tampões uretrais permite que os Médicos Veterinários prescrevam intervenções dietéticas e médicas apropriadas para o manejo subsequente e prevenção da recorrência dos urólitos. Como a urolitíase é recidivante, o conhecimento dos fatores de risco em gatos, juntamente com a análise dos urólitos, é essencial para prevenir a recorrência do distúrbio e a morbidade associada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBASAN, H.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; LEKCHAROENSUK, C. Risk factors for urate uroliths in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 240(7), p. 842–847, 2012.
- BALAZS, B. & TIBOR, N. Epidemiology of urolithiasis in cats in Hungary from 2006 to 2014 (480 cases). **Magyar Allatorvosok Lapja**. 137, p. 305-313, 2015.
- BARTGES, J. W. Urinary saturation testing. In: BARTGES J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**, West Sussex, UK, Wiley-Blackwell. p. 75-85. 2011.
- BARTGES, J. W. Feline Calcium Oxalate Urolithiasis: Risk factors and rational treatment approaches. **Journal of Feline Medical and Surgery**, n. 18, p. 712 - 722, 2016.
- BUFFINGTON, C. A.; ROGERS, Q. R.; MORRIS, J. G. Effect of diet on struvite activity product in feline urine. **American Journal of Veterinary Research**, n. 51, p. 2025–2030, 1990.
- CALLENS, A.; BARTGES, J. W. Atualização sobre urolitíase felina. In: LITTLE, S. E. **Medicina Interna de Felinos**. Tradução da 7ª ed. Rio de Janeiro; Elsevier. cap. 51, p. 499-508. 2017.
- 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 the American Veterinary Medical Association**, 231(4), p. 570–576, 2007.

- DAUDON, M. & FROCHOT, V. Crystalluria. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 53(s2), 2015.
- DEAR, J. D.; SHIRAKI, R.; RUBY, A. L.; WESTROOP, J. L. Feline urate urolithiasis: a retrospective study of 159 cases. **Journal of Feline Medical and Surgery**. 13: p. 725-732, 2011.
- DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders. *In*: DIBARTOLA, S. P. **Fluid therapy in small animal practice**. Philadelphia: WB Saunders Co, p. 213, 2000.
- ESCOLAR, E., BELLANATO, J. Analysis of feline urinary calculi and urethral plugs by infrared spectroscopy and scanning electron microscopy. **Veterinary Record**, v. 152, p. 625-628. 2003.
- GOMES, V. R.; FIORAVANTI, M. C. S. Caracterização clínica, laboratorial e da composição de urólitos em felinos domésticos. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Goiânia - GO, 2018. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8281>. Acesso em: 16/12/2018.
- GRAUER, G. F. Feline Struvite & Calcium Oxalate Urolithiasis. **Today's Veterinary Practice**. p. 14 - 20. 2015. Disponível em: <https://todaysveterinarypractice.com/feline-struvite-calcium-oxalate-urolithiasis/>. Acesso em: 27/11/2018.
- HESSE, A.; ORZEKOWSKY, H.; FRENK, M.; NEIGER, R. Epidemiological data of urinary stones in cats between 1981 and 2008. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, 40, p. 95-101, 2012.
- HOUSTON, D. M. & MOORE, A. E. P. Canine and feline urolithiasis: Examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from 1998 to 2008. **The Canadian veterinary journal**. La revue vétérinaire canadienne, 50, p. 1263 – 1268, 2009.
- HOUSTON, D. M.; VANSTONE, N. P.; MOORE, A. E. P.; WEESE, H. E.; WEESE, J. S. Evaluation of 21.426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Canter (2998-2014). **Canadian Veterinary Journal**, n. 57, p. 196-201, 2016.
- HUNPRASIT, V.; LULICH, J.; OSBORNE, C.A.; NWAOKORIE, E. Canine and feline urolith epidemiology:1981-2013. **DVM Magazine**, 2014. Disponível em: <http://veterinarynews.dvm360.com/canine-and-feline-urolith-epidemiology-1981-2013>. Acesso em 10/12/2018.

- KRUGER, J. M.; ALLEN, T. A. Feline lower urinary tract disease. *In: HAND, M. S. et al.* Small animal clinical nutrition. p. 689-724. Missouri: Mark Morris Institute, 2000.
- LEKCHAROENSUK, C.; LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. *et al.* Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 217, p. 520–525, 2000.
- LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. *et al.* Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 219(9), 1228–1237, 2001.
- LEWIS, L. D. & MORRIS, M. L. Treatment and prevention of feline struvite urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. n. 14, p. 649-660, 1984.
- LULICH, J. P. *et al.* Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In. ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária – Doença do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1847-1874, 2004.
- LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Changing paradigms in the diagnosis of urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 39, n. 1, p. 79-91, Jan. 2009.
- MAZZOTTI, G. A. Cistite Bacteriana Felina. *In: MAZZOTTI, G. A.; DA ROZA, M. R.* **Medicina felina essencial: guia prático**, cap. 4, p. 199-201. 2016.
- MOORE, A. Quantitative analysis of urinary calculi in dogs and cats. **Veterinary Focus**. v. 17, n. 1, p. 22-27, 2007.
- NEUMAN, R. D., RUBY, A. L., LING, G. V., SCHIFFMAN, P. S. & JOHNSON, D. L. Ultrastructure of selected struvite-containing urinary calculi from cats. **American Journal of Veterinary Research**, n. 57, p. 12-24, 1996.
- NORSWORTHY, G. D. Urolitíase. *In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, S. F. G.; TILLEY, L. P.* O Paciente Felino. 3 ed, São Paulo: Rocca, cap. 143, p. 346-348, 2009.
- OSBORNE, C. A., LULICH, J. P., THUMCHAI, R., ULRICH, L. K., KOEHLER, L. A., BIRD, K. A. & BARTGES, J. W. Feline urolithiasis. Etiology and pathophysiology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n. 26, p. 217-232, 1996 (a).

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; KRUGER, J. M. *et al.* Feline urethral plugs. Etiology and pathophysiology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n. 26, p. 233–253. 1996 (b).

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. Risk and protective factors for urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 29, n. 1, p. 39-43, Jan.1999.

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. Changing trends in the composition of feline uroliths. **DVM News magazine**, n. 36, p. 24–28, 2005. Disponível em: <http://veterinarynews.dvm360.com/trends-change-composition-feline-uroliths>. Acesso em: 15/12/2018.

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; WILSON, J. F.; WEISS, C. H. Changing paradigms in ethical issues and urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 39, n. 1, p. 93-109, Jan. 2009(a).

OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; KRUGER, J. M.; ULRICH, L. K.; 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**, 39(1), p.183–197, 2009(b).

PALMA, D.; LANGSTON, C.; GISSELMAN, K.; MCCUE, J. Feline Struvite Urolithiasis. *Compendium (Yardley, PA)*. 31. p. 542-52, 2009.

PRESSLER, B.; BARTGES, J. W. Urinary tract infection. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN E. C. **Textbook of Small Animal Internal Medicine**, ed. 7, St. Louis: Elsevier, p. 2036-2047, 2010.

ROGERS, K. D.; JONES, B.; ROBERTS, L.; RICH, M.; MONTALTO, N.; BECKETT, S. Composition of uroliths in small domestic animals in the United Kingdom. **The Veterinary Journal**, 188(2), p. 228–230, 2011.

ROSS, S. J.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; POLZIN, D. J.; ULRICH, L. K.; KOEHLER, L. A.; BIRD, K. A.; SWANSON, L. L. Canine and feline nephrolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 29, n.1, p. 560 231-249, Jan.1999.

RUSSEL, K. E. pH da urina. In: VADEN, S. L.; KNOLL, J. S.; SMITH JR., F. W. K.; TILLEY, L. P. **Exames laboratoriais e procedimentos diagnósticos em cães e gatos**. 1 ed., São Paulo: Rocca, p. 461-463, 2013.

ULRICH, L. K.; BIRD, K. A.; KOEHLER, L. A.; SWANSON, L. Urolith analysis: submission, methods, and interpretation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n. 2, p. 393-400, 1996.

THUMCHAI R.; LULICH, J.; OSBORNE, C. A. *et al.* Epizootiologic evaluation of urolithiasis in cats: 3,498 cases (1982 – 1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 208, 547–551, 1996.

ANEXOS

ANEXO A – INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS - REVISTA ARCHIVES OF VETERINARY SCIENCE

DIRETRIZES PARA AUTORES

INSTRUÇÃO AOS AUTORES

O periódico **ARCHIVES OF VETERINARY SCIENCE** (AVS) é publicado trimestralmente, sob orientação do seu Corpo Editorial, com a finalidade de divulgar artigos completos e de revisão relacionados à ciência animal sobre os temas: clínica, cirurgia e patologia veterinária; sanidade animal e medicina veterinária preventiva; nutrição e alimentação animal; sistemas de produção animal e meio ambiente; reprodução e melhoramento genético animal; tecnologia de alimentos; economia e sociologia rural e métodos de investigação científica. A publicação dos artigos científicos dependerá da observância das normas editoriais e dos pareceres dos consultores “ad hoc”. Todos os pareceres têm caráter sigiloso e imparcial, e os conceitos e/ou patentes emitidos nos artigos, são de inteira responsabilidade dos autores, eximindo-se o periódico de quaisquer danos autorais. A submissão de artigos deve ser feita diretamente na página da revista (www.ser.ufpr.br/veterinary). Mais informações são fornecidas na seção “Informações sobre a revista”.

APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

Para agilizar a tramitação e publicação de seu artigo, recomendamos fortemente que as normas sejam obedecidas, inclusive para as referências

1. Digitação: O artigo com no máximo vinte e cinco páginas deverá ser digitado em folha com tamanho A4 210 x 297 mm, com margens laterais direita, esquerda, superior e inferior de 2,5 cm. As páginas deverão ser numeradas de forma progressiva no canto superior direito. Deverá ser utilizado fonte arial 12 em espaço duplo; em uma coluna. Tabelas e Figuras com legendas serão inseridas diretamente no texto e não em folhas separadas.

2. Identificação dos autores e instituições (máximo 6 autores por artigo): Todos os dados referentes a autores devem ser inseridos exclusivamente nos metadados no momento da submissão online. Não deve haver nenhuma identificação dos autores no corpo do artigo enviado para a revista. Os autores devem inclusive remover a identificação de autoria do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista.

3. Tabelas: Devem ser numeradas em algarismo arábico seguido de hífen. O título será inserido na parte superior da tabela em caixa baixa (espaço simples) com ponto final. O recuo da segunda linha deverá ocorrer sob a primeira letra do título. (Ex.: Tabela 1 – Título.). As abreviações devem ser descritas em notas no rodapé da tabela. Estas serão referenciadas por números sobrescritos (1,2,3). Quando couber, os cabeçalhos das colunas deverão possuir as unidades de medida. Tanto o título quanto as notas de rodapé devem fazer parte da tabela, inseridos em "linhas de tabela".

4. Figuras: Devem ser numeradas em algarismo arábico seguido de hífen. O título será inserido na parte inferior da figura em caixa baixa (espaço simples) com ponto final. O recuo da segunda linha deverá ocorrer sob a primeira letra do título (Ex.: Figura 1 – Título). As designações das variáveis X e Y devem ter iniciais maiúsculas e unidades entre parênteses. São admitidas apenas figuras em preto-e-

branco. **Figuras coloridas terão as despesas de clicheria e impressão a cores pagas pelo autor.** Nesse caso deverá ser solicitada ao Editor (via ofício) a impressão a cores.

NORMAS EDITORIAIS

Artigo completo - Deverá ser inédito, escrito em idioma português (nomenclatura oficial) ou em inglês. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Material e Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimento(s) (quando houver); Nota informando aprovação por Comitê de Ética (quando houver); Referências.

Artigo de Revisão - Os artigos de revisão deverão ser digitados seguindo a mesma norma do artigo científico e conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; Agradecimento(s) (quando houver); Referências. **A publicação de artigos de revisão fica condicionada à relevância do tema, mérito científico dos autores e disponibilidade da Revista para publicação de artigos de Revisão.**

ESTRUTURA DO ARTIGO

TÍTULO - em português, centralizado na página, e com letras maiúsculas. Logo abaixo, título em inglês, entre parêntesis e centralizado na página, com letras minúsculas e itálicas. Não deve ser precedido do termo título.

RESUMO - no máximo 1800 caracteres incluindo os espaços, em língua portuguesa. As informações devem ser precisas e sumarizar objetivos, material e métodos, resultados e conclusões. O texto deve ser justificado e digitado em parágrafo único e espaço duplo. Deve ser precedido do termo “Resumo” em caixa alta e negrito.

PALAVRAS-CHAVE – inseridas abaixo do resumo. Máximo de cinco palavras em letras minúsculas, separadas por ponto-e-vírgula, em ordem alfabética, retiradas exclusivamente do artigo, não devem fazer parte do título, e alinhado a esquerda. Não deve conter ponto final. Deve ser precedido do termo “Palavras-chave” em caixa baixa e negrito.

ABSTRACT -deve ser redigido em inglês, refletindo fielmente o resumo e com no máximo 1800 caracteres. O texto deve ser justificado e digitado em espaço **duplo**, em parágrafo único. Deve ser precedido do termo “Abstract” em caixa alta e negrito.

KEY WORDS - inseridas abaixo do abstract. Máximo de cinco palavras em letras minúsculas, separadas por ponto-e-vírgula, em ordem alfabética, retiradas exclusivamente do artigo, não devem fazer parte do título em inglês, e alinhado a esquerda. Não precisam ser traduções exatas das palavras-chave e não deve conter ponto final. Deve ser precedido do termo “Key words” em caixa baixa e negrito.

INTRODUÇÃO – abrange também uma breve revisão de literatura e, ao final, os objetivos. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Introdução” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

MATERIAL E MÉTODOS - o autor deverá ser preciso na descrição de novas metodologias e adaptações realizadas nas metodologias já consagradas na experimentação animal. Fornecer referência específica original para todos os procedimentos utilizados. Não usar nomes comerciais de produtos. O texto deverá iniciar sob a primeira letra do termo “Material e Métodos” (escrito em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

RESULTADOS (O item Resultados e o item Discussão podem ser apresentados

juntos, na forma RESULTADOS e DISCUSSÃO, ou em itens separados) - o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Resultados” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda. Símbolos e unidades devem ser listados conforme os exemplos: Usar **36%**, e não 36 % (não usar espaço entre o no e %); Usar **88 kg**, e não 88Kg (com espaço entre o no e kg, que deve vir em minúsculo); Usar **42 mL**, e não 42 ml (litro deve vir em L **maiúsculo**, conforme padronização internacional); Usar **25oC**, e não 25 oC (sem espaço entre o no e oC); Usar (**P<0,05**) e não ($p < 0,05$); Usar $r^2 = 0,89$ e não $r^2=0,89$; Nas tabelas inserir o valor da probabilidade como “valor de P”; Nas tabelas e texto utilizar média \pm desvio padrão ($15,0 \pm 0,5$). Devem ser evitadas abreviações não-consagradas, como por exemplo: “o T3 foi maior que o T4, que não diferiu do T5 e do T6”. Este tipo de redação é muito cômodo para o autor, mas é de difícil compreensão para o leitor. Escreva os resultados e apresente suporte com dados. Não seja redundante incluindo os mesmos dados ou resultados em tabelas ou figuras.

DISCUSSÃO - o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Discussão” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda. Apresente a sua interpretação dos seus dados. Mostre a relação entre fatos ou generalizações reveladas pelos seus resultados. Aponte exceções ou aspectos ainda não resolvidos. Mostre como os seus resultados ou interpretações concordam com trabalhos previamente publicados ou discordam deles, mas apresente apenas trabalhos originais, evitando citações de terceiros. Discuta os aspectos teóricos e/ou práticos do seu trabalho. Pequenas especulações podem ser interessantes, porém devem manter relação factual com os seus resultados. Afirmações tais como: "Atualmente nós estamos tentando resolver este problema..." não são aceitas. Referências a "dados não publicados" não são aceitas. Conclua sua discussão com uma curta afirmação sobre a significância dos seus resultados.

CONCLUSÕES - preferencialmente redigir a conclusão em parágrafo único, baseada nos objetivos. Devem se apresentar de forma clara e sem abreviações. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Conclusão” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

AGRADECIMENTOS - os agradecimentos pelo apoio à pesquisa serão incluídos nesta seção. Seja breve nos seus agradecimentos. Não deve haver agradecimento a autores do trabalho. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Agradecimento” (escrita em caixa baixa).

NOTAS INFORMATIVAS - quando for o caso, antes das referências, deverá ser incluído parágrafo com informações e número de protocolo de aprovação da pesquisa pela Comissão de Ética e ou Biossegurança. (quando a Comissão de Ética pertencer à própria instituição onde a pesquisa foi realizada, deverá constar apenas o número do protocolo).

REFERÊNCIAS - o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Referências” (escrita em caixa alta e negrito). Omitir a palavra bibliográficas. Alinhada somente à esquerda. Usar como base as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT (NBR 10520 (NB 896) - 08/2002). Devem ser redigidas em página separada e ordenadas alfabeticamente pelo(s) sobrenome(s) do(s) autor(es). Os destaques deverão ser em NEGRITO e os nomes científicos, em ITALICO. NÃO ABREVIAR O TÍTULO DOS PERIÓDICOS. Indica-se o(s) autor(es) com entrada pelo último sobrenome seguido do(s) prenome(s) abreviado (s), exceto para nomes de origem espanhola, em que entram os dois últimos sobrenomes. Mencionam-se os autores

separados por ponto e vírgula. Digitá-las em espaço simples e formatá-las segundo as seguintes instruções: no menu FORMATAR, escolha a opção PARÁGRAFO... ESPAÇAMENTO...ANTES...6 pts.**Exemplo de como referenciar:**

ARTIGOS DE PERIÓDICOS:

(citar os 3 primeiros autores seguido de "et al.")

JOCHLE, W.; LAMOND, D.R.; ANDERSEN, A.C. et al. Mestranol as an abortifacient in the bitch. **Theriogenology**, v.4, n.1, p.1-9, 1975.

Livros e capítulos de livro. Os elementos essenciais são: autor(es), título e subtítulo (se houver), seguidos da expressão "In:", e da referência completa como um todo. No final da referência, deve-se informar a paginação. Quando a editora não é identificada, deve-se indicar a expressão *sine nomine*, abreviada, entre colchetes [s.n.]. Quando o editor e local não puderem ser indicados na publicação, utilizam-se ambas as expressões, abreviadas, e entre colchetes [S.l.: s.n.].

REFERÊNCIA DE LIVROS (in totum):

BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Small animal practice**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1997. 1467 p.

REFERÊNCIA DE PARTES DE LIVROS: (Capítulo com autoria)

SMITH, M. Anestrus, pseudopregnancy and cystic follicles. In: MORROW, D.A. **Current Therapy in Theriogenology**. 2.ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1986, Cap.x, p.585-586.

REFERÊNCIA DE PARTES DE LIVROS: (Capítulo sem autoria)

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4., p.72-90.

OBRAS DE RESPONSABILIDADE DE UMA ENTIDADE COLETIVA: A entidade é tida como autora e deve ser escrita por extenso, acompanhada por sua respectiva abreviatura. No texto, é citada somente a abreviatura correspondente. Quando a editora é a mesma instituição responsável pela autoria e já tiver sido mencionada, não é indicada.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTRY - AOAC. **Official methods of analysis**. 16.ed. Arlington: AOAC International, 1995. 1025p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA - UFV. **Sistema de análises estatísticas e genéticas - SAEG**. Versão 8.0. Viçosa, MG, 2000. 142p.

REFERÊNCIA DE TESE/DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA:

BACILA, M. **Contribuição ao estudo do metabolismo glicídico em eritrócitos de animais domésticos**. 1989. Curitiba, 77f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.

REFERÊNCIA DE PUBLICAÇÕES EM CONGRESSOS:

KOZICKI, L.E.; SHIBATA, F.K. Perfil de progesterona em vacas leiteiras no período do puerpério, determinado pelo radioimunoensaio (RIA). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, XXIV., 1996, Goiânia. **Anais...** Goiânia: Sociedade Goiana de Veterinária, 1996, p. 106-107.

RESTLE, J.; SOUZA, E.V.T.; NUCCI, E.P.D. et al. Performance of cattle and buffalo fed with different sources of roughage. In: WORLD BUFFALO CONGRESS, 4., 1994, São Paulo. **Proceedings...** São Paulo: Associação Brasileira dos Criadores de Búfalos, 1994. p.301-303.

REFERÊNCIA DE ARTIGOS DE PERIÓDICOS ELETRÔNICOS: Quando se tratar de obras consultadas *on-line*, são essenciais as informações sobre o endereço eletrônico, apresentado entre os sinais < >, precedido da expressão "Disponível em:

xx/xx/xxxx”e a data de acesso do documento, precedida da expressão “Acesso em: xx/xx/xxxx.”

PRADA, F.; MENDONÇA Jr., C. X.; CARCIOFI, A. C. [1998]. Concentração de cobre e molibdênio em algumas plantas forrageiras do Estado do Mato Grosso do Sul. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.35, n.6, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/> Acesso em: 05/09/2000.

MÜELLER, Suzana Pinheiro Machado. A comunicação científica e o movimento de acesso livre ao conhecimento. *Ciência da Informação*, Brasília, v. 35, n. 2, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-19652006000200004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 13/05/2007.

REBOLLAR, P.G.; BLAS, C. [2002]. **Digestión de la soja integral em ruminantes**. Disponível em: http://www.ussoymeal.org/ruminant_s.pdf. Acesso em: 12/10/2002.

SILVA, R.N.; OLIVEIRA, R. [1996]. Os limites pedagógicos do paradigma da qualidade total na educação. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URPE, 4., 1996, Recife. **Anais eletrônico...**Recife: Universidade Federal do Pernambuco, 1996. Disponível em: <http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>> Acesso em: 21/01/1997.

CITAÇÃO DE TRABALHOS PUBLICADOS EM CD ROM:Na citação de material bibliográfico publicado em CD ROM, o autor deve proceder como o exemplo abaixo:

EUCLIDES, V.P.B.; MACEDO, M.C.M.; OLIVEIRA, M.P. Avaliação de cultivares de *Panicum maximum* em pastejo. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 36., 1999, Porto Alegre. **Anais...** São Paulo: Gmosis, 1999, 17par. CD-ROM. Forragicultura. Avaliação com animais. FOR-020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Bases de dados em Ciência e Tecnologia**. Brasília, n. 1, 1996. CD-ROM.

E.mail Autor, < e-mail do autor. “Assunto”, Data de postagem, e-mail pessoal, (data da leitura)

Web Site Autor [se conhecido], “Título”(título principal, se aplicável), última data da revisão [se conhecida], < URL (data que foi acessado)

FTPAutor [se conhecido] “Título do documento”(Data da publicação) [se disponível], Endereço FTP (data que foi acessado)

CITAÇÕES NO TEXTO: As citações no texto deverão ser feitas em caixa baixa. Quando se tratar de dois autores, ambos devem ser citados, seguido apenas do ano da publicação; três ou mais autores, citar o sobrenome do primeiro autor seguido de et al. obedecendo aos exemplos abaixo:

Silva e Oliveira (1999)

Schmidt et al. (1999)

(Silva et al., 2000)

ANEXO B – PROTOCOLO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 148/2018

Londrina, 06 de Setembro de 2018.

Prezado (a) professor (a)

Em resposta ao pedido de avaliação do processo nº **14382.2018.62** referente a projeto de pesquisa “**Estudo retrospectivo de gatos com urolitíase em um período de 12 anos**” sob a responsabilidade de **Marcelo de Souza Zanutto**, a CEUA-UEL certifica que não há impedimento ético para a realização do projeto de pesquisa já que não haverá utilização de animais, sendo realizada a análise de prontuário do Hospital Veterinário da UEL.

Cumprе orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UЕL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente.

A handwritten signature in cursive script, reading 'Maria Fernanda Rodrigues Graciano'.

Profa. Dra. Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora da CEUA/UЕL

Ilmo.(a) Sr.(a)

Prof. (a) Dr. (a) Marcelo de Souza Zanutto

Responsável pelo projeto
Departamento de Clínicas Veterinárias
Centro de Ciências Agrárias