



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E CLÍNICAS**

**DANIELA OLIVEIRA FERNANDES**

**ASPECTOS CLÍNICOS DA CISTITE INTERSTICIAL FELINA**

**SALVADOR**

**2008**

**DANIELA OLIVEIRA FERNANDES**

**ASPECTOS CLÍNICOS DA CISTITE INTERSTICIAL FELINA**

Monografia apresentada ao curso de  
graduação em Medicina Veterinária,  
Escola de Medicina Veterinária,  
Universidade Federal da Bahia, como  
requisito parcial para obtenção do grau  
de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Jayme Covizzi

Salvador

Semestre 2/2008

Fernandes. Daniela Oliveira. 1984 -

**Aspectos Clínicos da Cistite Intersticial Felina** / Daniela Oliveira  
Fernandes. - 2008.  
44 f.

Orientadora: Gabriela Jayme Covizzi

Trabalho de conclusão de curso (graduação) -  
Universidade Federal da Bahia, Curso de Medicina Veterinária,  
2008.

1. Trato urinário inferior 2. Gatos 3. Hematúria I. Fernandes,  
Daniela Oliveira. II. Universidade Federal da Bahia.  
Faculdade de Medicina Veterinária. III. Aspectos Clínicos da Cistite  
Intersticial Felina.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**DANIELA OLIVEIRA FERNANDES**

**ASPECTOS CLÍNICOS DA CISTITE INTERSTICIAL FELINA**

Monografia aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dra. Gabriela Jayme Covizzi \_\_\_\_\_

Presidente da Banca

Prof. M.Sc. Marcus Vinicius Fróes Barbosa \_\_\_\_\_

Apresentada em: 11 de dezembro de 2008.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta monografia aos meus  
pais Carlos Humberto e Margareth,  
por todo amor e apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho foi resultado de muita dedicação e perseverança e, sem todos aqui citados, seria uma tarefa muito mais árdua para ser concluída.

Agradeço em primeiro lugar a Deus por sempre guiar meu caminho, trazendo paz e fé na minha vida.

Ao meu pai Carlos Humberto que sempre me apoiou em todos os momentos e que agora certamente está feliz e orgulhoso com esta conquista.

À minha mãe Margareth por todo seu amor, incentivo e compreensão.

Aos meus irmãos Carla e Marcelo, por todo o carinho e apoio incondicional.

À minha orientadora Gabriela Covizzi que com muita paciência, dedicação e sabedoria me ajudou na execução deste trabalho.

Ao meu namorado Armandinho pelo amor e por estar sempre presente, me incentivando, sendo um verdadeiro companheiro.

À Escola de Medicina Veterinária da UFBA, por todos estes anos; local onde pude amadurecer, aprender e descobrir minha verdadeira aptidão profissional.

A todos os professores da Escola de Medicina Veterinária (EMEV) que mostraram a importância do conhecimento e contribuíram para minha formação profissional, em especial a Euler Moraes e João Moreira.

À UFMG e UEL, universidades que tive o prazer de conhecer e que contribuíram para meu crescimento profissional ao proporcionar oportunidades de convívio com a rotina da clínica e cirurgia de pequenos animais.

Ao meu orientador de estágio supervisionado professor Marcelo Zanutto pela receptividade e novos conhecimentos transmitidos.

À memória do professor José Resende e do amigo Levi, que me ensinaram muito sobre a medicina veterinária e a vida durante o tempo de convívio.

Aos residentes Rafael Odilon, Íris Daniela e Carol, exemplos de novos e competentes profissionais, por toda ajuda durante os estágios.

Aos funcionários da EMEV por serem sempre solícitos, atenciosos e amigáveis.

A todos os colegas da EMEV por todos estes anos de companhia, compartilhando maravilhosos momentos.

A Liz, Maiana, Reginaldo, Matheus, Paulinho e Diego, novos e grandes amigos que conquistei durante a faculdade e que certamente levarei por toda a vida.

A Aninha, Priscilla e Mônica, colegas que se tornaram grandes amigas, conselheiras e parceiras em todas as horas.

A Talita, Fabiana, Luciana, Bárbara, Mariana, amigas de escola que continuam comigo nesta caminhada, constituindo uma verdadeira amizade.

## RESUMO

A cistite intersticial felina é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que, por meio de múltiplos mecanismos, causam alterações no trato urinário inferior dos felinos. Os principais sintomas, que incluem periúria, polaquiúria, hematúria, disúria, e esporadicamente obstrução uretral, são geralmente auto-limitantes. Recentemente a doença foi relacionada com a cistite intersticial humana, pois ambas apresentam causas indeterminadas, sinais clínicos, alterações citoscópicas e histopatológicas similares; desta forma justifica-se o uso do termo cistite intersticial felina. A observação da diminuição da camada de glicosaminoglicanos do epitélio vesical, aumento de ativação de mastócitos nas camadas da bexiga, hiperestimulação do sistema nervoso simpático e diminuição da função do eixo hipotalâmico hipofisário em felinos com cistite intersticial, sugere uma fisiopatologia integrada e complexa. O diagnóstico baseia-se na exclusão de causas conhecidas, obtenção de um histórico detalhado, realização de exame físico acurado e exames complementares específicos, com achados citoscópicos e histopatológicos típicos. Não existe, até o momento, nenhum tratamento específico devido à incerteza da patogênese da doença. O atual tratamento preconizado visa diminuir a severidade dos sintomas e aumentar o intervalo entre episódios. Pesquisas devem ser realizadas com o objetivo de elucidar dúvidas acerca da etiopatogenia da inflamação vesical nestes felinos, contribuindo para descoberta de um tratamento preciso e eficaz.

Palavras- Chaves: trato urinário inferior, gatos, hematúria.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BHV-4	Herpesvírus bovino tipo 4
BID	Duas vezes ao dia
CI	Cistite intersticial
CIF	Cistite intersticial felina
CRF	Fator de liberação da corticotrofina
DITUIF	Doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos
DRG	Rota ganglionar dorsal
DTUIF	Doença do trato urinário inferior dos felinos
GAGs	Glicosaminoglicanos
IFA	Imunofluorescência indireta
KCL	Cloreto de potássio
Mg	Miligrama
NE	Norepinefrina
SNS	Sistema nervoso simpático
SP	Substância P
VO	Via oral



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
2.1. Definição.....	11
2.2. Histórico da DTUIF.....	12
2.2.1. Cistite bacteriana.....	12
2.2.2. Infecção viral.....	13
2.2.3. Urolitíase por estruvita.....	15
2.2.4. Divertículos vesicouretrais.....	16
2.2.5. Cistite intersticial.....	17
2.3. Fisiopatologia da CIF.....	18
2.3.1. O papel dos GAGs na fisiopatologia da CIF.....	18
2.3.2. Papel do estresse na fisiopatologia da CIF.....	20
2.3.3. Papel dos mastócitos e do sistema endócrino na fisiopatologia da CIF.....	21
2.4. Epidemiologia.....	22
2.5. Sinais Clínicos.....	24
2.6. Diagnóstico.....	26

2.6.1. Achados laboratoriais.....	27
2.6.2. Diagnóstico por imagem.....	28
2.6.3 Citoscopia.....	29
2.6.4 Histopatologia.....	31
2.7. Tratamento.....	33
2.7.1 Antiespasmódicos.....	33
2.7.2 Antiinflamatórios e analgésicos.....	34
2.7.3 Antibióticos e anti-sépticos .....	34
2.7.4 Terapia comportamental.....	35
2.7.5 Alimentação.....	36
2.7.6 Suplementação com GAGs.....	37
2.7.7 Antidepressivos e ansiolíticos.....	37
2.7.8 Obstrução uretral.....	39
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>40</b>
<b>4. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>



## 1. INTRODUÇÃO

Os felinos domésticos apresentam com grande frequência alterações no trato urinário inferior, e desenvolvem diversos sinais clínicos, caracterizados por periúria, polaquiúria, hematúria, disúria, cristalúria e obstrução uretral (RECHE e HAGIWARA, 2004). Os felinos com cistite intersticial podem apresentar tais alterações e, adicionalmente lesões citoscópicas e histopatológicas na bexiga, sem que uma causa seja estabelecida (RECHE, 2003).

Durante muitas décadas opiniões sobre a etiologia deste complexo de sintomas baseavam-se em causas infecciosas (bacterianas e virais), dietéticas e metabólicas. Estas concepções baseavam-se em resultados de estudos realizados em outras espécies e de experimentos não controlados; estes achados também podem ser explicados pela natureza autolimitante da doença, pois independente do tratamento prescrito (uma vez que não sejam nocivos), os sinais clínicos regrediam em alguns dias. Hoje, sabe-se que muitos destes felinos, julgados anteriormente como apresentando uma enfermidade específica, apresentavam a doença idiopática (OSBORNE et al., 2004).

Os termos doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) ou síndrome urológica felina (SUF) são comumente utilizados por pesquisadores e veterinários para descrever esta série de alterações. Entretanto estas podem ser oriundas de diferentes causas, como congênitas, neoplásicas, bacterianas, parasitárias, iatrogênicas, metabólicas, neurológicas, por urólitos e até mesmo idiopáticas (OSBORNE et al.; 1995; WOUTERS, 1998).

A verdadeira causa das alterações do trato urinário inferior não pôde ser identificada em um número substancial de felinos após a realização de exames complementares. Desta maneira

concluiu-se que estes apresentaram a doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos (DITUIF) (OSBORNE et al.; 1995).

Estudos recentes correlacionaram a DITUIF com a cistite intersticial (CI) humana, devido à similaridade dos sinais clínicos, a obscuridade da etiopatogenia e as alterações histológicas e citoscópicas encontradas em ambas as doenças (BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1996). Desta forma, alguns autores sugerem a substituição do termo DITUIF pelo termo cistite intersticial felina (CIF) (RECHE, 2003).

Numerosas pesquisas foram desenvolvidas com o objetivo de elucidar a etiopatogenia da CI, porém ela não foi claramente definida. As causas propostas incluem defeito na camada de glicosaminoglicanos (GAGs) no epitélio da bexiga, doença vesical mediada por mastócitos, infecção viral, doença neurogênica, disfunção autoimune, endocrinopatias e obstrução linfática ou vascular (OSBORNE et al., 1999).

A alta incidência e morbidade da doença, além da gravidade de alguns casos (quando associados à obstrução uretral) justificam a importância do tema na medicina veterinária e a necessidade de estudos e pesquisas para melhor elucidar sua etiopatologia.

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a cistite intersticial felina, com ênfase nos aspectos clínicos, abordando o histórico, sua fisiopatologia, dados epidemiológicos, os sinais clínicos encontrados, métodos de diagnóstico e o tratamento preconizado.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Definição

Durante séculos autores descreveram vários termos para caracterizar uma série de sinais clínicos do trato urinário inferior dos felinos, incluindo hematúria, disúria, periúria, polaquiúria, estrangúria, cristalúria e obstrução urinária. No entanto, até hoje discute-se um termo adequado para denominar a doença. Os termos mais empregados para designar tais sinais incluem a SUF, complexo urológico felino, DTUIF, uretroadenocistite, uretroestenoses, obstrução uretral felina, síndrome da urolitíase por estruvita felina, síndrome da urolitíase felina, doença do trato urinário inferior associado à estruvita. Entretanto, de maneira rotineira, os felinos que apresentam este complexo de sinais clínicos do trato urinário inferior, sem que uma causa seja identificada, são comumente diagnosticados com tendo a síndrome idiopática urológica felina, DITUIF, CIF ou cistite idiopática felina (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994; OSBORNE et al., 1999).

As doenças distintas do trato urinário dos felinos, como anormalidades anatômicas, neoplasias, desordens iatrogênicas, infecções bacterianas, fúngicas ou parasitárias, desordens imunomediadas, trauma, desordens neurológicas e até mesmo a doença idiopática produzem sinais clínicos similares, já que o trato urinário dos felinos responde às diversas doenças de forma limitada e previsível (OSBORNE et al.; 1995).

Desta forma, autores sugerem o abandono do termo SUF e a substituição por termos descritivos pertencentes ao local (uretra, bexiga), causas (bactérias, parasitas, neoplásicas, metabólicas e idiopáticas), alterações morfológicas (inflamação, neoplasia) e mecanismos

patofisiológicos (uropatia obstrutiva, disinergia reflexa) (OSBORNE, KRUGER e LULICH, 1996).

Os felinos com cistite idiopática não apresentam uma causa estabelecida que justifique as alterações encontradas, após a realização de exames complementares. Atualmente, a doença idiopática foi correlacionada com uma desordem urinária que ocorre principalmente em mulheres, devido à similaridade dos sinais clínicos e obscuridade da etiologia, sendo nomeada, assim como em humanos, CI (BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1994; BUFFINGTON, CHEW e WOODWORTH, 1999). O termo CI descreve o local da lesão (cist = bexiga) e uma proeminente característica morfológica (inflamação intersticial) (BUFFINGTON, CHEW e WOODWORTH, 1999).

## **2.2 Histórico da DTUIF**

### **2.2.1 Cistite bacteriana**

Os pesquisadores nas décadas de 1960, 70, 80 associaram as alterações no trato urinário dos felinos às infecções bacterianas. As técnicas de colheita de urina inadequadas, resultados de cultura falso-positivo, as falhas em quantificar o isolamento bacteriano e a remissão dos sinais clínicos observada com a antibioticoterapia sustentavam a hipótese da etiologia bacteriana na DTUIF. Hoje, acredita-se que provavelmente muitos felinos acometidos pareciam responder a terapia antimicrobiana porque apresentavam resolução espontânea dos sinais clínicos (OSBORNE et al., 1999, OSBORNE et al., 2004).

Menos de 2% dos gatos com idade inferior a dez anos apresentam cistite bacteriana verdadeira (WESTROPP, 2007). A grande quantidade da mucoproteína de Tamm- Hosfall presente na urina dos felinos, além da habilidade inata de produção de urina ácida, contendo altas quantidades de uréia, minimizam a possibilidade de infecção do trato urinário (OBORNE et al., 1992). A infecção do trato urinário inferior dos felinos é geralmente secundária a um fator etiológico primário. A diminuição de defesas locais do trato urinário, comumente encontrada nas diversas formas da DTUI não bacterianas, principalmente nas obstrutivas, predispõe as infecções bacterianas (OSBORNE et al., 2004). Felinos idosos, principalmente aqueles com insuficiência renal, apresentam um alto risco de infecção urinária; no entanto a CIF raramente ocorre nesta faixa etária (GUNN-MORRE, 2003).

### 2.2.2 Infecção viral

No início da década de 60, foi observado em muitos estudos a presença de um gamaherpesvírus, identificado posteriormente como herpesvírus bovino tipo 4 ( BHV-4) (KRUGUER et al., 1989), um calicivírus e um retrovírus na urina e em tecidos obtidos de gatos com ocorrência natural da DTUI (OSBORNE et al., 1995).

Fabricant (1979) observou o desenvolvimento de sinais clínicos da DTUI em felinos livres de patógenos específicos, após inoculação por paracentese vesical do calicivírus e do herpesvírus associado às células do urotélio, comprovando a relação do vírus com a DTUIF. Aparentemente o calicivírus isoladamente não induziu a doença, porém esta ocorreu mais precocemente e causou maiores complicações quando os vírus estavam associados. Desta



maneira, o herpesvírus associado às células do urotélio foi apontado como principal agente etiopatológico da DTUIF.

A visualização de partículas virais, com características morfológicas semelhantes ao calicivírus, em tampões uretrais de matriz cristalina, obtidos de felinos machos com obstrução uretral de ocorrência natural, levou autores a enfatizar o papel do vírus na etiologia da DTUI (OSBORNE et al., 1992).

No entanto, Kruger et al. (1991) realizaram um estudo prospectivo em 141 felinos com sinais clínicos compatíveis à DTUIF naturalmente adquirida e em 26 felinos clinicamente normais (grupo controle). As amostras de soro foram colhidas para realização de técnicas de detecção de anticorpos contra o BHV-4. Não foi observado correlação da incidência da DTUIF com a detecção de anticorpos contra BHV-4.

Alguns pesquisadores que acreditavam na etiologia viral, afirmaram que os resultados das pesquisas que negavam esta etiologia, poderiam ser reflexo de seleções inapropriadas e inconsistentes dos casos representativos, e de técnicas incorretas de colheita de material (OSBORNE et al.; 1995). Adicionalmente, Fabricant (1979) afirmou que os vírus associados à doença poderiam induzir sinais clínicos sem apresentar partículas virais facilmente detectáveis em tecidos ou em fluidos corpóreos como a urina.

Apesar de existir relato do isolamento do calicivírus na urina de um gato não obstruído com DTUI idiopática de ocorrência natural, ainda não foi determinado se esse agente isolado é responsável pela doença ou se ele está coincidentemente relacionado à DTUI. Com fundamentação nos dados disponíveis, sugere-se que os calicivírus estejam ocasionalmente associados à pelo menos alguns casos idiopáticos da doença (OSBORNE et al., 2004).

### 2.2.3 Urolitíase por estruvita

No final da década de 70 muitos pesquisadores iniciaram novas linhas de estudo para buscar a causa etiopatológica da DTUIF, já que até então a teoria da origem viral não pôde ser comprovada. Neste momento originaram-se investigações clínicas baseadas na hipótese de que as dietas secas com alto teor de magnésio poderiam ser a causa primária da doença (OSBORNE et al., 1999).

Os primeiros estudos acerca das litíases de estruvita (fosfato amoníaco magnésiano) indicaram o magnésio da dieta como o agente causal (SOUZA e DANIEL, 2008). Entretanto, para isto ocorrer, as concentrações de magnésio das dietas comerciais teriam que estar em concentrações dez a vinte vezes maiores que as encontradas normalmente (FABRICANT, 1979). SOUZA e DANIEL (2008) verificaram que o pH urinário e o equilíbrio hídrico são fatores de risco mais relevantes que o teor de magnésio da dieta.

As modificações na composição da dieta, a redução nos teores de cinzas e magnésio e adição de fatores promotores de uma maior acidificação, por empresas de rações levaram a uma considerável diminuição na frequência de urólitos e tampões de estruvita. Tal fato refletiu no declínio do número de uretostomias perineais realizadas em obstruções uretrais recidivantes. A diminuição da ocorrência da urolitíase por estruvita foi associada de modo simultâneo ao aumento de casos da urolitíase por oxalato de cálcio. No entanto, a estruvita apresenta-se ainda como principal componente dos plugs uretrais de matriz cristalina (BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1994; BARTGES e KIRK, 2006).

Existem diferenças físicas e etiopatológicas entre os urólitos e os pulgs uretrais e estes não devem ser citados como sinônimos. A presença de fatores que promovem a formação de

cristais na urina, tais como, supersaturação urinária, composição mineral da dieta, metabólitos alcalinizantes urinários da dieta, fatores relacionados ao metabolismo, entre outros, levam a produção de altas quantidades de mucoproteínas e reagentes inflamatórios, formando os urólitos clássicos (estes contêm de 90 a 95% de cristalóides inorgânicos e 5 a 10% de matriz orgânica) (OSBORNE et al., 1992).

Já os plugs uretrais contêm uma grande quantidade de matriz orgânica e cristais em menores quantidades ou ausentes. A composição específica da matriz dos plugs ainda não foi determinada. A observação do aumento da concentração da mucoproteína de Tamm- Horsfall na urina de felinos com DTUI e a similaridade estrutural desta proteína aos componentes da matriz cristalina de plugs uretrais sugere que esta mucoproteína seja o principal componente dos plugs. Desta maneira, pode ser formado um gel que se une às células intactas, células desintegradas ou células lipídicas. Esta matriz pode também se ligar à hemácias, leucócitos, células epiteliais, cristais, bactérias e células ligadas a vírus (OSBORNE et al., 1992; OSBORNE, KRUGER e LULICH, 1996). Alguns tipos de plugs uretrais estão relacionados com a cistite idiopática, pois tem origem da inflamação idiopática do trato urinário inferior (OSBORNE, KRUGER e LULICH, 1996; LULICH, 2007).

#### 2.2.4 Divertículos vesicouretrais

Na década de 70 alguns autores relacionaram a remoção cirúrgica de divertículos vesicouretrais com a remissão dos sinais clínicos da DTUIF. Entretanto não foram realizados estudos controle, nos quais um grupo de animais não fosse submetido à cirurgia para que, desta maneira, esta hipótese pudesse ser investigada (OSBORNE et al., 2004).

A obstrução uretral ou a hiperatividade do destrusor, induzidas pela inflamação, que podem ocorrer na DTUIF, promovem o aumento da pressão intraluminal vesical. Consequentemente podem causar aumento de volume e laceração de divertículos microscópios, promovendo à formação de divertículos macroscópios. Assim sendo, a maior parte dos divertículos macroscópicos podem ser seqüelas de disfunção do trato urinário inferior (OSBORNE et al., 1995; OSBORNE et al., 1999).

#### 2.2.5 Cistite Intersticial

A CI é um distúrbio inflamatório não maligno, autolimitante que ocorre em humanos cuja etiologia é desconhecida. Os principais sinais são disúria, aliviada pela micção espontânea, hematúria, proteinúria, detectadas na urinálise, com ausência de bacteriúria. Observaram-se lesões características na mucosa vesical, denominadas glomerulações, e baixas concentrações urinárias de GAGs (OSBORNE et al., 1995; OSBORNE et al., 2004). Embora a CI acometa humanos de todas as idades e ambos os sexos, ela ocorre mais comumente em mulheres brancas de meia idade (OSBORNE, KRUGER e LULICH, 1996).

Nas últimas décadas alguns pesquisadores vêm relacionando a CI humana com a DTUIF, devido à similaridade dos sinais clínicos, dos achados citoscópicos e histológicos e do desconhecimento da etiologia de ambas as doenças (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994; BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1996).

Desde então muitos estudos vêm sendo conduzidos sobre a CIF, além de abordarem a questão desta apenas se tratar de desordem específica ou, ser outro sinônimo da SUF (BUFFINGTON, CHEW e WOODWORTH, 1999).

A CI é uma síndrome heterogênea e, atualmente os conceitos fisiopatológicos estão centrados no que cerne o tecido urotelial. Estes apresentam aumento da permeabilidade, liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos, inflamação neurogênica com estimulação do nervo sensorial e o envolvimento de mastócitos na inflamação neuroendócrina (SANT et al., 2007).

## **2.3 Fisiopatologia da CIF**

A CIF não é somente uma desordem da bexiga, mas envolve interações complexas (em resposta ao estresse) entre o sistema nervoso simpático e o sistema endócrino (eixo hipotalâmico hipofisário). Enquanto o sistema nervoso simpático é intensamente ativado nesta doença, o eixo hipotalâmico hipofisário parece sofrer inibição (WESTROPP, 2006, 2007).

### **2.3.1 O papel dos GAGs na fisiopatologia da CIF**

Uma fina camada de muco composta de GAGs recobre o epitélio da bexiga. Esta camada mantém a permeabilidade da bexiga e evita a aderência de cristais e bactérias na parede vesical. Os felinos e humanos com CI tem uma diminuição da concentração urinária de

GAGs, havendo assim o aumento da permeabilidade da bexiga, permitindo a absorção de substâncias nocivas da urina, o que pode levar a inflamação (GUNN-MORRE, 2003). Diversos GAGs estão presentes na urina e são oriundos da filtração glomerular do plasma ou oriundos do próprio trato urinário (BUFFINGTON et al., 1996).

Em ensaio experimental, Buffington et al. (1996) verificaram as concentrações de GAGs na urina de felinos normais e de felinos com CI em vinte e quatro horas, e observaram a redução significativa na quantidade de GAGs e proteínas urinárias em felinos com CI quando comparados aos normais, sendo que a excreção diária total de GAGs na urina foi 67% menor em felinos com CI, mesmo naqueles com a doença assintomática.

A causa da diminuição da concentração de GAGs urinária em felinos com CI é desconhecida. Existem hipóteses que apontam possíveis anormalidades na síntese ou na retenção da camada de GAGs na bexiga, inativação por algumas substâncias da urina ou perda devido ao aumento da permeabilidade vesical (BUFFINGTON et al., 1996).

Gunn-Moore e Shenoy (2003) realizaram um estudo em felinos com CI recorrente. Um grupo de animais foi tratado com N- acetilglucosamina e outro com placebo. Não observaram diferenças significativas entre os dois grupos com relação à duração da sintomatologia. Entretanto, ainda não se tem conhecimento de quais tipos de GAGs são mais eficientes em felinos, qual a dosagem ideal e quanto tempo devem ser administrados para que haja uma resposta mais adequada.

Ainda não foi elucidado se a diminuição na concentração de GAGs na urina seria causa ou consequência da CI. As diminuições da concentração e da excreção de GAGs em pacientes com lesão da medula espinhal e com formação de cálculos recorrentes sugere que este decréscimo seja consequência de danos ao urotélio da bexiga (BUFFINGTON et al., 1996).

### 2.3.2 Papel do estresse na fisiopatologia da CIF

As terminações nervosas da submucosa vesical, fibras C, podem ser estimuladas por componentes da urina (pH ácido, potássio, magnésio, íons de cálcio), devido ao decréscimo da camada de GAGs. As fibras C transmitem um potencial de ação para a medula espinhal, interpretado como dor pelo cérebro. A ativação das fibras C também pode gerar um reflexo axonal local, sem propagação do potencial de ação, resultando na liberação de neuropeptídeos, como a substância P (SP), pelas terminações nervosas. As interações entre a SP e receptores na parede de vasos causam dano vascular, levando a dor, vasodilatação intramural, aumento da permeabilidade dos vasos e da parede da bexiga, edema da submucosa e degranulação de mastócitos. A degranulação de mastócitos resulta na liberação de mediadores inflamatórios, incluindo a histamina, heparina, serotonina, citocinas e prostaglandinas, os quais podem, adicionalmente, exacerbar os efeitos das fibras C. As interações entre SP e os receptores da musculatura lisa podem estimular a contração muscular vesical (BUFFINGTON, CHEW e WOODWORTH, 1999; GUNN-MORRE, 2003).

Em felinos com CI o estresse ambiental pode desencadear alterações, como resultado da estimulação da rota dorsal ganglional (DRG) pelo sistema nervoso simpático (SNS), induzindo o aumento de neuropeptídeos periféricos. A estimulação das fibras C e o resultado da inflamação neurogênica podem explicar as mudanças histopatológicas que ocorrem na cistite intersticial (BUFFINGTON, CHEW e WOODWORTH, 1999).

Observações clínicas indicaram que a expressão dos sinais clínicos da CI ocorre geralmente 48 horas após a exposição a fatores estressantes. Tal informação é importante na identificação das causas potencialmente estressantes que possam induzir a doença (SEAWRIGHT et al., 2008).

Buffington, Teng e Somogyi (2002), em estudo *in vitro*, encontraram um aumento significativo da concentração e da liberação de norepinefrina (NE) na bexiga de felinos com CI, quando comparados aos felinos saudáveis. Tal achado sugere o aumento da ativação do SNS em felinos com CI.

Rappolo et al. (2005) examinaram a resposta dos nervos aferentes A $\delta$  da bexiga às mudanças graduais na pressão intravesical, demonstrando um aumento da sensibilidade de mecanorreceptores da bexiga em felinos com CI. Além disso, por meio da aplicação intravesical de altas concentrações de cloreto de potássio (KCL), observou-se a inibição da atividade neuronal aferente somente em felinos com CI. A interpretação para tal resultado é que o KCL passou pelo urotélio permeável destes felinos, levando a despolarização e bloqueio das fibras aferentes.

Nenhum estudo foi capaz de explicar a verdadeira participação das fibras nervosas sensoriais e eferentes que se encontram em maior número na bexiga de felinos com CI e, se tais achados seriam causas ou consequências da inflamação vesical (RECHE e HAGIWARA, 2004).

### 2.3.3 Papel dos mastócitos e do sistema endócrino na fisiopatologia da CIF

Alguns estudos revelaram um aumento do número de mastócitos na submucosa e no músculo detrusor da bexiga de felinos e humanos com CI. Os mastócitos podem ser ativados por inúmeros mecanismos internos da parede da bexiga. O aumento da permeabilidade do urotélio, com influxo de potássio, pode estimular os neurônios sensoriais aferentes levando a ativação de mastócitos (SANT et al., 2007). Os mediadores vasoativos e inflamatórios



secretados por mastócitos podem desencadear dor e inflamação, característicos da doença (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994).

Os felinos com CI apresentaram significativa diminuição da resposta do cortisol sérico à aplicação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) quando comparados a felinos normais. Além disso, o peso e o volume da glândula adrenal apresentaram-se menores nestes felinos, sendo observada uma diminuição da zona fasciculata e reticulata no estudo histopatológico. Tais achados sugerem uma diminuição da função do eixo hipotalâmico hipofisário em felinos com CI, que pode ter um papel na fisiopatologia de alguns sinais, incluindo alterações na função simpática e sensorial e, possivelmente alguns aspectos autoimunológicos da doença (WESTROPP, WELK e BUFFINGTON, 2003). Em outros estudos foram observados aumentos nas concentrações do fator de liberação da corticotrofina (CRF) e do ACTH em resposta ao estresse e a ausência de um aumento equivalente no cortisol plasmático, sugerindo a presença de uma ligeira insuficiência adrenal ou uma diminuição da reserva adrenal em gatos com CI (BUFFINGTON, 2004).

## **2.4 Epidemiologia**

A doença é observada mais comumente em gatos entre dois e dez anos de idade (BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1994). O desenvolvimento da CI é incomum em felinos com idade superior a dez anos (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005). Gatos acima do peso, domiciliados, sedentários, que ingerem dieta seca e que convivem com outros animais são mais comumente acometidos (GUNN-MORRE, 2003; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

A incidência da DTUIF varia de 0,5 a 1% ao ano. Embora estudos tenham estimado a morbidade da doença acima de 10%, esta é mais comumente reportada entre 1 a 6% (OSBORNE et al.; 1995).

Lekchroensuk, Osborne e Lulich (2001) desenvolveram um estudo epidemiológico em 22 908 felinos com DTUIF e em 263 168 felinos sem a doença. A taxa de morbidade estimada da DTUIF foi de 8%. Destes, 63% apresentam a doença idiopática, com maior incidência em felinos entre dois a sete anos de idade. Gatos castrados apresentaram um maior risco em desenvolver a doença idiopática e, fêmeas sexualmente intactas um menor risco. Não foi observada relação entre raças e o aumento ou diminuição do risco em desenvolver a doença idiopática.

Buffington et al. (1997) realizaram um estudo prospectivo em 109 felinos que apresentavam sinais da doença do trato urinário não obstrutiva. Destes, 64% (70 felinos) apresentavam cistite idiopática, com idade média de 2,3 anos (de 6 meses a 17,5 anos). A maioria dos gatos (59%) com CI consumia exclusivamente ração seca. Cerca de 57% dos felinos com CI eram fêmeas, sendo 43% machos.

Reche, Hagiwara e Mamizuka (1998) avaliaram 50 felinos com DTUIF em um estudo clínico realizado no estado de São Paulo. Destes 88% eram machos e 12% fêmeas, sendo que 48% dos felinos eram castrados e 52% inteiros; desta forma concluiu-se que o estado reprodutivo não foi fator importante para o desenvolvimento da doença. A obstrução uretral foi observada somente em gatos do sexo masculino (100%). A cristalúria ocorreu em 78% dos felinos (com predomínio de cristais de estruvita), enquanto que a hematúria e a proteinúria estavam presentes na urina de 100% dos felinos acometidos. A idade média dos felinos com DTUIF foi de três anos e meio; o felino mais jovem tinha 8 meses e o mais velho 10 anos de idade. Com relação à dieta, 92% dos gatos eram alimentados com ração seca industrializada (destes

68% alimentava-se exclusivamente de ração seca e 24% também recebiam comida caseira) e 8% eram alimentados com carne bovina. Em 93% dos felinos com a doença não-obstrutiva a causa não foi determinada, enquanto 22% dos felinos obstruídos não apresentaram causa estabelecida.

## **2.5 Sinais clínicos**

Os sinais mais comuns da cistite idiopática ou intersticial felina são hematúria, estrangúria, polaquiúria e micção inapropriada (BARTGES e KIRK, 2006). A micção em locais não habituais (periúria) é um dos sintomas mais observados pelos proprietários, constituindo umas das principais queixas (BUFFINGTON et al., 1997).

De modo geral a hematúria pode ter origem no trato urinário superior ou inferior. Porém, quando associada à disúria é indicativo de uma anormalidade da via urinária inferior (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994).

A inflamação vesical leva à estimulação dos nervos aferentes sensoriais sacrais causando sensação de dor e repleção da bexiga, estimulando o reflexo de micção prematuro e a eliminação involuntária ou inadequada de pequenas quantidades de urina, caracterizando a polaquiúria (OSBORNE et al., 2004). Alopecia em abdômen ventral pode ser um achado em felinos com dor devido ao auto-traumatismo (WESTROPP, 2007), assim como a vocalização do felino ao urinar pode ser indicativa de disúria (BUFFINGTON et al., 1997).

Os felinos podem apresentar obstrução uretral devido à presença de plugs uretrais. Estes plugs, também chamados de tampão, são compostos por uma variedade de combinações de matriz protéica e material cristalino (mais comumente estruvita). Acredita-se que matriz

protéica seja oriunda da descamação da bexiga, conseqüente da inflamação (GUNN-MORRE, 2003). Desta maneira, a distensão vesical é um sinal comum em felinos obstruídos (WOUTERS, 1998).

Os plugs uretrais compostos somente por mucoproteínas e reagentes inflamatórios raramente levam a obstrução uretral, porque estes podem passar pela uretra de gatos machos e fêmeas, diferentemente daqueles com componentes cristalinos. A uropatia obstrutiva é rara em fêmeas e é mais comumente vista em felinos machos, devido à uretra peniana estreita. A recorrência de formação dos plugs uretrais é alta, porém imprevisível, podendo ou não ocorrer (OSBORNE et al., 1996; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

A obstrução uretral na DTUIF pode acarretar no comprometimento da função renal, desta forma, ocasiona distúrbios eletrolíticos e comprometimento sistêmico, até mesmo a morte (RABELO, SOARES e LEITE, 2004). A magnitude das alterações sistêmicas dependerá do grau e da duração da obstrução (OSBORNE et al., 1995). Os gatos obstruídos podem apresentar hipercaliemia, acidose metabólica, hipocalcemia, azotemia. Vômitos, fraqueza, depressão, desidratação e hipotermia são sinais associados à azotemia pós-renal; arritmias ventriculares, bradicardia e fraqueza muscular generalizada podem estar presentes na hipercaliemia (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

A retenção urinária prolongada causada por obstrução uretral pode levar a incontinência urinária pós-obstrutiva. De tal forma que a distensão excessiva da bexiga pode culminar na ruptura das junções estreitas entre as células musculares, prejudicando a contração coordenada do músculo destrusor, causando incontinência urinária (OSBORNE et al., 2004).

Em cerca de 85% dos gatos com CIF, os sinais clínicos desaparecem espontaneamente dois ou três dias após o início de sua apresentação, independente da realização ou não do

tratamento. Destes, pelo menos 50% apresentarão um novo episódio da doença no período de um ano (WESTROPP, 2006).

## **2.6 Diagnóstico**

O diagnóstico da CI baseia-se na exclusão das causas conhecidas que levam às alterações no trato urinário inferior dos felinos, tais como, urolitíase, infecções bacterianas, alterações comportamentais, neoplasia, anormalidades congênitas e estreitamento uretral. (BUFFINGTON et al., 1997 ; WESTROPP, 2006; SEAWRIGHT et al.; 2008). Para chegar ao diagnóstico faz-se necessária uma integração de dados, oriundos do histórico, exame físico, sinais clínicos, tempo de curso da doença, urinálise com avaliação do sedimento, cultura e antibiograma da urina e realização de técnicas de diagnóstico por imagem (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005). O histórico ajudará o clínico na escolha dos exames complementares mais importantes (WESTROPP, 2007).

Nos felinos obstruídos que apresentam sinais de desidratação, hipercaliemia e uremia deve-se adiar a investigação diagnóstica, preocupando-se primeiramente com a estabilização do paciente e restabelecimento do fluxo urinário normal (CORGOZINHO e SOUZA, 2003).

Para diferenciar a periúria comportamental da periúria relacionada às outras afecções urinárias deve-se ter conhecimento do histórico detalhado do animal (frequência, cor, volume e localização da micção), assim como informações sobre o ambiente, localização, quantidade e limpeza da caixa de areia, número de gatos que o animal convive e se existe algum tipo de conflito ou hierarquia social entre eles (LULICH, 2007). Os exames complementares serão cruciais para diferenciar a cistite idiopática de uma desordem comportamental. Caso nenhuma

outra anormalidade, após a interpretação dos exames, seja identificada, além da micção em locais inapropriados, podemos presumir que o felino apresenta desordem comportamental (BUFFINGTON et al., 1997).

Os felinos com menos de um ano de idade são mais acometidos por urólitos ou apresentam anormalidades anatômicas, enquanto que felinos acima de dez anos, neoplasias e infecções bacterianas do trato urinário são mais comumente encontradas (LULICH, 2007).

Enquanto que felinos com CI apresentam resolução espontânea da doença em alguns dias, independente da terapia realizada, em outras doenças, como a urolitíase ou infecção do trato urinário, os sinais clínicos persistem por um longo período e podem progredir severamente, a não ser que uma terapia adequada seja instituída (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

#### 2.6.1 Achados laboratoriais

Os resultados do hemograma completo e perfis bioquímicos apresentam-se normais em animais com DITUIF não-obstrutiva, com exceção dos casos em que haja associação de outra doença (OSBORNE et al., 2004).

A obstrução uretral, quando presente, levará a diminuição da filtração glomerular ocasionando no aumento da uréia, creatinina e fosfato sérico. A acidemia, hipercaliemia e hipocalcemia também podem estar presentes (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994).

De modo geral a urina encontra-se concentrada e ácida, assim como a hematúria e a proteinúria na ausência de piúria e bacteriúria são achados comuns na urinálise de felinos com CI. A hematúria macroscópica pode ser observada em 81% dos casos e a microscópica em

95% dos felinos acometidos, portanto esta pode ser considerada característica prevalente na doença. A urocultura destes felinos apresenta-se negativa quanto à presença de bactérias aeróbias, de *Mycoplasma* e de *Ureaplasma*, assim como ausente à presença de vírus na urina (OSBORNE et al., 2004). A cristalúria pode ou não estar presente, desta forma não é dado relevante nos achados de urinálise para diagnóstico da CI (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

### 2.6.2 Diagnóstico por imagem

As radiografias simples de felinos com DITUIF não-obstrutiva são geralmente normais. A uretrocistografia de duplo contraste pode auxiliar no diagnóstico, sendo excelente meio diagnóstico para visualização de cálculos não radiopacos e massas intraluminais. Em felinos com CI este exame pode revelar espessamento da parede da bexiga, irregularidades na mucosa, divertículos uracais e estreitamento uretral (presente principalmente em felinos com episódios recorrentes) (OSBORNE et al., 2004; WESTROPP, 2006).

Uma grande porcentagem de felinos com CI não apresenta anormalidades na cistografia quando avaliados inicialmente, porém anormalidades podem aparecer em exames futuros. Isto porque a doença se caracteriza por fases de ascensão e declínio, desta forma pode ser evidenciada anormalidades na parede vesical ou não no momento do exame radiológico (SCRIVANI et al., 1998).

A ultra-sonografia avalia a bexiga, porém é incapaz de analisar o percurso inteiro da uretra, pois as ondas sonoras são incapazes de penetrar no osso pélvico (JOHNSTON et al., 1996; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005). A ultra-sonografia abdominal pode auxiliar

no diagnóstico diferencial, detectando pequenos cálculos, cálculos radiolúcentes e massas na bexiga como pólipos ou neoplasias. Os achados ultra-sonográficos da doença idiopática não foram caracterizados; entretanto, coágulos sanguíneos e irregularidades ou espessamento da parede vesical podem ser detectados (OSBORNE et al., 2004 ; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

A radiografia contrastada ou a cistoscopia são exames que podem diferenciar a cistite idiopática de distúrbios comportamentais de micção inapropriada. Os felinos com cistite idiopática podem apresentar anormalidades detectadas nestes exames, enquanto que em distúrbios comportamentais estas alterações não são encontradas (BUFFINGTON et al., 1997).

### 2.6.3 Cistoscopia

A cistoscopia pode ser indicada principalmente quando o felino apresenta sinais recorrentes de alterações do trato urinário inferior e nenhum diagnóstico foi firmado (WESTROPP, 2007). Entretanto, as informações obtidas ao exame citoscópico são de pouca valia no diagnóstico da CI, pois os achados são inespecíficos, e devem ser associadas aos achados radiográficos e ultrassonográficos. A principal vantagem da cistoscopia é de auxiliar na obtenção de amostras da mucosa da bexiga para a realização do exame histopatológico. As técnicas mais empregadas são a cistoscopia transuretral, em fêmeas e machos (penectomizados), e a cistoscopia pré-púbica para machos inteiros. Para realização do exame há necessidade de anestesia geral e antisepsia da região perineal (RECHE, 2003).



Este exame pode revelar edema, aumento de vascularização da mucosa, áreas focais de hemorragia da submucosa (glomerulações) e presença de debris celulares (oriundo de descamações do lúmen vesical) em suspensão (Fig. 1 e Fig. 2) (OSBORNE et al., 2004; WESTROPP, 2006). Em pacientes humanos com CI os achados mais comuns foram edema de mucosa e petéquias em lâmina própria, alterações semelhantes às encontradas em felinos com a doença (RECHE, 2003).

As glomerulações, (Fig. 2) comumente observadas na CI, são inespecíficas e podem estar presentes em outros distúrbios do trato urinário inferior, como na cistite bacteriana, por substâncias químicas ou em situações de baixa capacidade vesical. Deve-se ter cautela para que o trauma urotelial induzido pela cistoscopia não seja confundido com lesões patológicas primárias (OSBORNE et al., 2004).

Nas avaliações citoscópicas em felinos com CI foi observada a permanência das lesões, meses após a remissão dos sinais clínicos (CHEW et al., 1998). Tal achado sugere a cronicidade da doença.

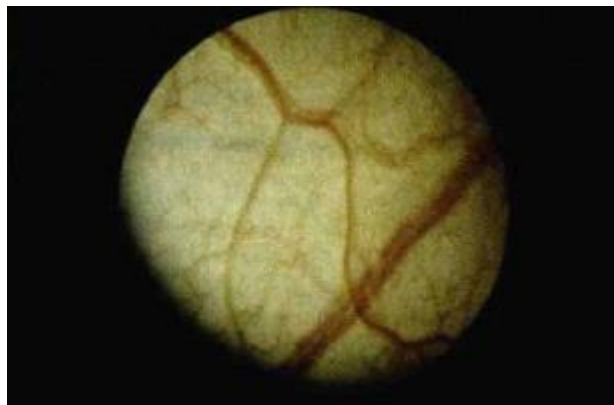


Fig.1: Imagem citoscópica da bexiga (distendida com 80 cm de água) de um felino normal. (FONTE: BUFFINGTON et al., 1996).

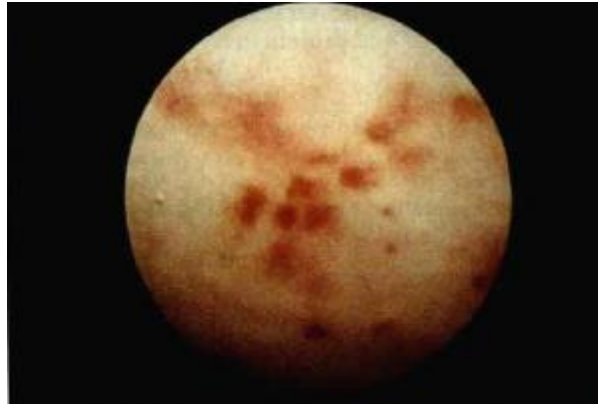


Fig. 2: Imagem citoscópica da bexiga (distendida com 80 cm de água) de um felino com cistite intersticial, apresentando glomerulações e um aumento na vascularidade. (FONTE: BUFFINGTON et al., 1996).

### 2.8.2 Histopatologia

Os trabalhos disponíveis sobre a histopatologia da CIF são raros (RECHE, 2003). Os achados histológicos da bexiga são típicos, mas não patognomônicos e incluem edema, hemorragia e dilatação de vasos sanguíneos da submucosa (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

Reche e Hagiwara (2001) realizaram um estudo histopatológico e morfométrico da bexiga de felinos com DTUI idiopática e de felinos saudáveis. Ao exame macroscópico de felinos com DTUI idiopática foram observados espessamento de parede e petéquias na mucosa vesical. Os principais achados incluíram edema de lâmina própria, infiltrado inflamatório mononuclear acentuado nas camadas mucosa e muscular, hemorragias subepiteliais, hiperplasia e pregueamento epitelial, aumento no número de vasos sanguíneos na lâmina própria e

infiltrado inflamatório perineural (Fig. 3). Tais alterações não foram observadas em felinos hígidos. Os felinos com a doença idiopática não apresentavam sinais clínicos por pelo menos seis meses antes dos exames, evidenciando o caráter crônico da doença. As alterações histológicas encontradas eram similares às descritas em pacientes humanos com CI.

De maneira aparente não existe correlação entre os sinais clínicos e as alterações citoscópicas e histopatológicas encontradas em felinos com CI, uma vez que, animais clinicamente recuperados apresentam lesões significativas na citoscopia e histopatologia (WESTROPP, 2006).

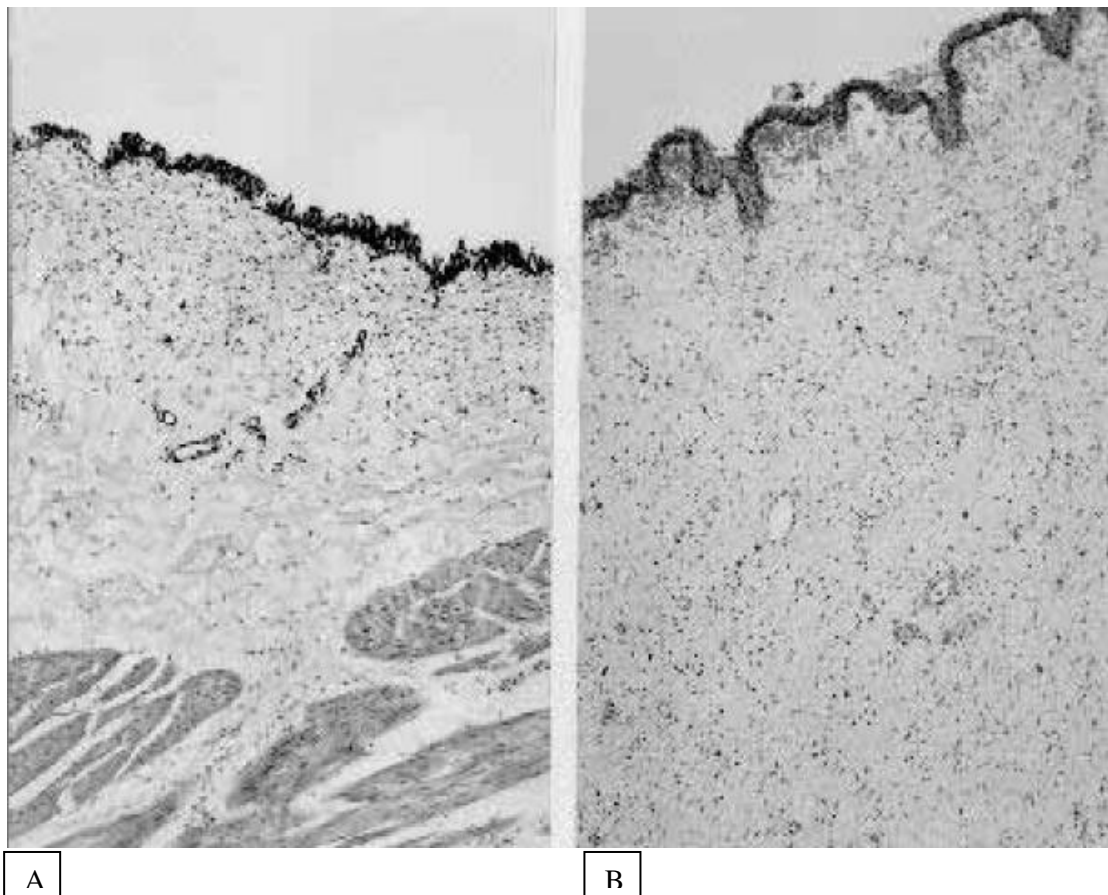


Figura 1- A- Fotomicrografia da bexiga (corpo) de um gato normal. Coloração: H-E. Aumento 100 x. B- Fotomicrografia da bexiga (corpo) de um gato com DITUI, evidenciando hiperplasia e pregueamento do epitélio vesical, hemorragia subepitelial, denso infiltrado inflamatório mononuclear, aumento do número de vasos sanguíneos em lâmina própria e proliferação de tecido conjuntivo. Coloração: H-E. Aumento: 100x. (FONTE: RECHE e HAGIWARA, 2001).

## 2.7 Tratamento

A maioria dos felinos com CI não obstrutiva apresenta resolução espontânea dos sinais clínicos cinco a dez dias após o início dos sintomas. Entretanto, o tratamento é indicado devido à extrema dor apresentada, a possibilidade de obstrução uretral, ao auto-traumatismo da região perineal e as mudanças comportamentais a longo prazo (GUNN-MORRE, 2003).

O atual objetivo da terapia da CIF não é levar a cura da doença, mas diminuir a severidade dos sintomas e aumentar o intervalo entre episódios, especialmente em felinos gravemente afetados (WESTROPP, 2006).

Nenhum estudo foi capaz de determinar uma terapia consistentemente confiável e eficaz para a CI. A maioria das recomendações é baseada nas observações clínicas não controladas e opiniões pessoais (GUNN-MORRE, 2003; OSBORNE et al., 2004).

### 2.7.1 Antiespasmódicos

O tratamento do espasmo uretral visa à diminuição do risco de obstrução uretral. Drogas antiespasmódicas de musculatura lisa, como a acepromazina e prazosina, e de musculatura estriada, como o dantrolene, podem ser utilizadas e levam a redução da severidade dos sinais clínicos ao diminuir o tônus uretral. Deve-se considerar que os relaxantes de musculatura lisa podem levar a hipotensão e os de musculatura estriada podem ocasionar hepatotoxicidade (GUNN-MORRE, 2003).

### 2.7.2 Antiinflamatórios e analgésicos

A redução da dor e da inflamação crônica é importante no manejo dos gatos acometidos. A terapia com analgésicos deve ser realizada na doença aguda, visando proporcionar analgesia. Tem sido sugerido o uso de antiinflamatórios não esteróides, como o carprofeno e o cetoprofeno, e opióides como o butorfanol ou fentanil (WESTROPP, 2006, 2007). O uso de corticosteróides não é indicado, pois não foram observados efeitos benéficos (GUNN-MORRE, 2003); eles podem agravar a uremia ao induzir a gliconeogênese e o catabolismo protéico, além de predispor a infecções secundárias do trato urinário (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994).

### 2.7.3 Antibióticos e anti-sépticos

Os antibióticos são utilizados no tratamento empírico da doença (OSBORNE et al., 2004). Baseado na rara ocorrência de infecções bacterianas em gatos de meia idade com DTUIF, a antibioticoterapia é raramente indicada, com exceção dos casos em que a cultura da urina seja positiva (FORRESTER e ROUDEBUSH, 2007)

Anti-sépticos e analgésicos do trato urinário, como o azul de metileno e fenazopiridina, não devem ser utilizados, pois podem levar a anemia com formação de corpúsculos de Heinz (GUNN-MORRE, 2003).

#### 2.7.4 Terapia comportamental

Uma vez evidenciada a piora do quadro frente às situações de estresse, deve-se recomendar aos proprietários de gatos com DITUI que evitem sujeitar seus animais a condições potencialmente adversas (RECHE e HAGIWARA, 2004) tais como viagens, participações em feiras e exposições, mudanças bruscas na dieta e introdução de novos animais ou mesmo moradores na propriedade (RECHE, 2003).

A terapia comportamental baseia-se em identificar fatores estressantes envolvidos e assim tecer um programa individual para remover ou reduzir o efeito do estresse no gato, ou mudar a percepção do felino ao estresse em uma sistemática de dessensibilização e condicionamento (SEAWRIGHT et al.; 2008). Caixas de areia devem ser localizadas em uma área calma e de fácil acesso e, devem ser limpas regularmente. Gatos que convivem em um mesmo ambiente devem ter uma área individual, de forma que possam não se deparar em determinados momentos uns com outros. Alguns gatos preferem ter sua própria caixa de areia, comida, água e ambiente de descanso, evitando assim competições por recursos (WESTROPP, 2007). Providenciar oportunidades para o animal brincar e descansar (plataformas para escalar, lugares escondidos) são meios de enriquecimento ambiental que podem ser benéficos (FORRESTER e ROUDEBUSH, 2007).

Seawright et al. (2008) avaliaram o uso da terapia comportamental na cistite idiopática em um gato doméstico de pelo curto, macho, com cinco anos de idade. O felino foi observado durante sete meses e os fatores considerados estressantes para o felino foram removidos ou reduzidos. Não houve nenhuma recidiva da doença neste período. Estes dados foram sugestivos que este método pode ser eficaz no controle dos sinais clínicos da CIF.

A terapia com ferormônio sintético felino (Feliway) tem sido recomendada por diminuir sinais de estresse em felinos com CI (FORRESTER e ROUDEBUSH, 2007), reduzindo a ansiedade e a ativação do SNS (HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

#### 2.7.5 Alimentação

Algumas modificações na dieta parecem reduzir o risco de recidivas da doença. O aumento na ingestão de água, por meio do fornecimento de dieta úmida e do fácil e abundante acesso a água, visa diluir componentes minerais passíveis de precipitação na urina, reduzir a osmolaridade e concentração de substâncias potencialmente nocivas, além de aumentar o volume urinário. Tais modificações podem ser observadas pela avaliação da diminuição da densidade específica da urina (GUNN-MOORE e SHENOY, 2003; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005; SOUZA e DANIEL, 2008).

Markwell et al. (1999) avaliaram o uso da dieta acidificante urinária úmida comparado ao uso da dieta acidificante urinária seca em felinos com cistite idiopática e observaram diminuição significativa na gravidade específica da urina de felinos alimentados com a dieta úmida, além da diminuição na recorrência dos sinais clínicos. Não foram observados diferenças no pH urinário antes e após a inserção das dietas acidificantes, sendo improvável que o pH urinário tenha influência importante na ocorrência da cistite idiopática felina.

Para evitar o estresse potencial da mudança alimentar brusca, é recomendado a introdução gradativa da dieta úmida à dieta original. (WESTROPP, 2006). O aumento na frequência da alimentação pode ser benéfico por aumentar a ingestão diária de água total (FORRESTER e

ROUDEBUSH, 2007). Adicionalmente, a acidificação da urina ou a restrição de magnésio da dieta parece não promover benefícios nos felinos que apresentam CI (WESTROPP, 2006).

#### 2.7.6 Suplementação com GAGs

A suplementação com GAGs irá recompor a camada do urotélio, levando a redução da permeabilidade vesical, diminuindo a inflamação neurogênica. Os GAGs podem também ter efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Alguns estudos em seres humanos revelaram que certos GAGs produzem mais efeitos positivos que outros. Os gatos severamente acometidos podem receber altas doses de GAGs, inicialmente, reduzindo em seguida para a dose de manutenção. O n-acetil glucosamin é um precursor dos glicosaminoglicanos e pode ser administrado por via oral (VO), na dose de manutenção de 125 mg por gato, a cada vinte e quatro horas (SID). Em alguns casos em que a administração oral não é possível de ser realizada, é indicada a utilização parenteral de um polímero semi-sintético (pentosan polisulfato). Os efeitos colaterais incluem aumento no tempo de coagulação sanguínea, inapetência e resistência a insulina (GUNN-MORRE, 2003; HOSTUTLER, CHEW e DIBARTOLA, 2005).

#### 2.7.7 Antidepressivos e ansiolíticos



O cloridrato de amitriptilina é um fármaco ansiolítico, antidepressivo tricíclico, com propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicas, antialfa-adrenérgicas, antiinflamatórias e analgésicas. Este medicamento também inibe a transmissão segmentar de uma ampla faixa de neurônios no núcleo trigeminal, inibindo nervos sensoriais. Alguns autores relataram que a administração deste medicamento em casos de CI crônica relacionou-se a com a melhora dos sinais clínicos e ainda afirmaram que seu uso deve ser reservado à felinos com doença severa e recorrente (GUNN-MORRE, 2003; KRAIJER, GREMMELS, e NICKEL, 2003; OSBORNE et al., 2004).

Por outro lado Kraijer, Gremmels, e Nickel (2003) não observaram diferenças significativas na resolução dos sinais clínicos entre felinos com CI tratados e não tratados com amitriptilina, por sete dias. Desta maneira não consideraram ser recomendada para o tratamento em curto prazo.

Chew et al. (1998) desenvolveram um estudo demonstrando o sucesso na eliminação dos sinais clínicos na CI severa e recorrente, com o uso da amitriptilina (10mg/ gato, VO, SID) durante doze meses, em 9 dos 15 felinos tratados. Os efeitos colaterais observados incluíram sonolência, ganho de peso, e possivelmente formações de urólitos.

A amitriptilina deve ser indicada somente após a falha na utilização de estratégias de enriquecimento ambientais, que visam diminuir o estresse potencial (WESTROPP, 2006). A dose recomendada é de 2,5 a 10mg por gato e deve ser administrado VO, SID, de preferência à noite, para minimizar a manifestação do efeito sedativo (CHEWET et al., 1998; GUNN-MORRE, 2003). A concentração de enzimas séricas hepáticas deve ser mensurada, através de exames bioquímicos, um mês antes do início do tratamento e um ano após sua utilização para assegurar se a droga não está prejudicando a função hepática (BUFFINGTON, CHEW e DIBARTOLA, 1996).

Uma leve sedação pode ser benéfica, reduzindo a ansiedade que ocorre nos episódios agudos. Com esse objetivo a buprenorfina (0,03mg/kg VO, BID, por 4 dias) pode ser utilizada (WESTROPP, 2007 ).

#### 2.7.8 Obstrução uretral

Os felinos obstruídos devem ser submetidos a procedimentos para restaurar a patência uretral, como a massagem peniana, palpação da bexiga urinária para estimular a micção, cistocentese (descomprimindo a bexiga distendida) e cateterização com lavagem uretral. É necessário cautela na realização dos procedimentos, para evitar dano iatrogênico à vesícula urinária. Nos pacientes que apresentam obstruções uretrais recorrentes, a uretostomia perineal pode ser recomendada, porém complicações a curto e longo prazo devem ser consideradas (OSBORNE et al., 1995). A fluidoterapia com solução eletrolítica balanceada é indicada em felinos azotêmicos, desidratados ou hipercaliêmicos (BARSANTI, FINCO e BROWN, 1994).

Atualmente um número crescente de clínicos veterinários e especialistas vem propondo o emprego de medicamentos utilizados na CI humana na DITUIF. O uso destes fármacos é associado à remissão dos sinais clínicos. Contudo, a ocorrência destes dois eventos em ordem consecutiva não prova uma relação de causa e efeito, já que o curso clínico da doença é auto-limitante. Deve-se, portanto avaliar com muita cautela os resultados, considerando também os efeitos colaterais destes medicamentos para justificar a relação risco-benefício do seu uso (OSBORNE et al., 2004).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As discussões entre pesquisadores em busca de uma nomeação ideal para a síndrome em felinos caracterizada por disúria, polaquiúria, periúria, hematúria e obstrução uretral ainda hoje estão em pauta. Pesquisas sugerem substituição de termos anteriores por termos descritivos pertencentes ao local, causa, mudanças morfológicas e mecanismos patofisiológicos, visando evitar possíveis confusões.

A verdadeira etiologia da CI ainda não foi esclarecida. Pesquisas apontam a participação dos GAGs e a superestimulação do sistema nervoso como principais causas no desencadeamento da doença, porém ainda não se tem o conhecimento de qual fator que inicia o processo inflamatório na bexiga destes felinos.

As teorias sobre a participação de mastócitos, deficiência na camada de GAGs, ativação do sistema nervoso e da diminuição da ativação do eixo hipotalâmico hipofisário na CI sugere uma fisiologia integrada e complexa, havendo necessidade de estudos adicionais para um maior entendimento destas interações.

Como a etiopatogenia da doença ainda não foi elucidada, o tratamento para esta é empírico e baseado em observações clínicas não controladas e opiniões pessoais. As pesquisas realizadas em busca de um tratamento eficaz devem ser interpretadas com cautela, uma vez que os sintomas da doença são autolimitantes.

Estudos devem ser realizados visando esclarecer e elucidar a etiopatogenia da cistite intersticial felina, contribuindo para a descoberta de tratamentos específicos que diminuam ou cessem recidivas dos episódios, melhorando o prognóstico da doença.

#### 4. REFERÊNCIAS

- BARSANTI, J.A. ; FINCO, D.R. ; BROWN, S.A. Disease of the lower urinary tract. In: SHERDING, R.G. **The Cat Diseases and Clinical Management**. 2. ed. New York: W. B. Saunders Company, p.1769-1823, 1994.
- BARTGES, J.W. ; KIRK, C.A. Nutrition and lower urinary tract disease in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.36, n.2, p.1361-1376, 2006.
- BUFFINGTON, C.A. ; CHEW, D.J. ; DIBARTOLA, S.P. Lower urinary tract disease in cats: Is diet still a cause? **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 205, n. 11, p.1524-1527, 1994.
- BUFFINGTON, C.A. ; BLAISDELL, J.L. ; BINNS JR, S.P. ; WOODWORTH, B.E. Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. **The Journal of Urology**. v. 155, 5. ed. , p. 1801-1804, 1996.
- BUFFINGTON, C.A. ; CHEW, D.J. ; DIBARTOLA, S.P. Interstitial cystitis in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, n.2, p. 317-326, 1996.
- BUFFINGTON, C.A. ; CHEW, D.J. ; KENDALL, M.S. ; SCRIVANI, P.V. ; THOMPSON, S.B. ; BLAISDELL, J.L. ; WOODWORTH, B.E. Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 210, n. 1, p.46-50, 1997.
- BUFFINGTON, C.A. ; CHEW, D.J. ; WOODWORTH, B.E. Feline interstitial cystitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.215, n.5, p.682-687, 1999.
- BUFFINGTON, C.A. ; TENG, B. ; SOMOGYI, G.T. Norepinephrine content and adrenoceptor function in bladder of cats with feline interstitial cystitis. **The Journal of Urology**. v.167, p. 1876-1880, 2002.
- BUFFINGTON, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. **The Journal of Urology**. v.172, p.1242-1248, 2004.
- CHEW, D.J. ; BUFFINGTON, C.A. ; KENDALL, M.S. ; DIBARTOLA, S.P. ; WOODWORTH, B.E. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.213, n.9, p.1282-1286, 1998.
- CORGOZINHO, K.B. ; SOUZA, H.J. Conduas na desobstrução uretral. In: SOUZA, H.J. **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, p. 67-88, 2003.

FABRICANT, C.G. Viruses associated with disease of urinary tract. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.9, n.4, p.631-644, 1979.

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

GUNN- MOORE, D.A. Feline lower urinary tract disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 5, p. 133 – 138, 2003.

GUNN- MOORE, D.A. ; SHENOY,C.M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.6, p. 219-225, 2003.

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

JOHNSTON, G.R. ; FEENEY, D.A. ; RIVERS, W.J. ; WEICHSELBAUM, R. Diagnostic imaging of the feline lower urinary tract. . **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, n.2, p.401-415, 1996.

KRAIJER, M. ; GREMMELS, J.F. ; 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**. v.5, p.191-196, 2003.

KRUGER, J.M. ; OSBORNE, C.A. ; WHETSTONE, C.A. ; GOYAL, S.M. ; SEMLAK, R.A. Genetic and serologic analysis of feline cell-associated herpesvirus-induced infection of the urinary tract in conventionally reared cats. **American Journal of Veterinary Research**. v. 50, n. 12, p. 2023-2027, 1989.

KRUGER, J.M. ; OSBORNE, C.A. ; GOYAL, S.M. ; WICKSTROM, S.L. ; JOHNSTON, G.R. ; FLETCHER, T.F. ; BROWN, P.A. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.199, n.2, p.211-216, 1991.

LEKCHAROENSUK, C. ; OSBORNE, C.A. ; LULICH, J.P. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 218, n. 9, p. 1429-1435, 2001.

LULICH, J.P. FLUTD: Are you missing the correct diagnosis? Part. 1. In: PROCEEDING OF THE NAVC NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, p. 696-698, 2007, Orlando, Flórida, **Anais eletrônicos...** Flórida, 2007. Disponível em: <[http:// www.ivis.org](http://www.ivis.org)>. Acesso em: 28 mar. 2008.

MARKWELL, P.J. ; BUFFINGTON, C.A. ; CHEW, D.J. ; KENDALL, M.S. ; HARTE, J.G. ; DIBARTOLA, S.P. Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.214, n.3, p.361-365, 1999.

OSBORNE, C.A. ; KRUGER, J.P. ; LULICH, J.P. ; BARTGES, J.W. ; POLZIN, D.J. ; MOLITOR, T. ; BEAUCLAIR, K.D. ; ONFFROY, J. Feline matrix- crystalline urethral plugs: A unifying hypothesis of causes. **Journal of Small Animal Practice**. v.33, p. 172-177, 1992.

OSBORNE, C.A. ; KRUGER, J.M. ; LULICH, J.P. ; POLZIN, D.J. Disorders of the feline lower urinary tract. In: OSBORNE, C.A. ; LOW, D.G. ; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Lea & Febiger, p.625-680, 1995.

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; KRUGER, J.M.; ULRICH, L.K.; BIRD, K.A.; KOEHLER, L.A. Feline Urethral plugs: Etiology and pathophysiology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, n.2, p.233-253, 1996.

OSBORNE, C.A. ; KRUGER, J.M. ; LULICH, J.P. Feline lower urinary tract disorders: Definition of terms and concepts. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, n.2, p.169-179, 1996.

OSBORNE, C.A. ; KRUGER, J.M. ; LULICH, J.P. ; POLZIN, D.J. Feline urologic syndrome, feline lower urinary tract disease, feline interstitial cystitis: what's in a name? **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 10, p. 1470 – 1480, 1999.

OSBORNE, C.A. ; KRUGER, J.M. ; LULICH, J.P. ; POLZIN, D.J. ; LEKCHAROENSUK, C. Doenças do Trato Urinário Inferior dos Felinos. In: ETTINGER, S.P. ; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p. 1802-1841, 2004.

RABELO, R.C. ; SOARES, J.A. ; LEITE, R.M. Aspectos emergenciais na síndrome urológica obstrutiva dos felinos. **Revista Nosso Clínico**. São Paulo, ano 7, n.41, p. 16-24, 2004.

RAPPOLO, J.R. ; TAI, C. ; BOOTH, A.M. ; BUFFINGTON, C.A. ; GROAT, W.C. ; BIRDER, L.A. Bladder Afferent nerve activity in normal cats and cats with feline interstitial cystitis. **Journal of Urology**. v.173, p. 1011-1015, 2005.

RECHE Jr., A. ; HAGIWARA, M.K. ; MAMIZUKA, E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. **Braz. J. vet. Res. Anim. Sci**. v.35, n.2, p.69-74, 1998.

RECHE Jr., A. ; HAGIWARA, M.K. Histopatologia e morfometria da bexiga de gatos com doença idiopática do trato urinário inferior (DITUI). **Ciência Rural**, v. 31, n. 6, p. 1045-1049, 2001.

RECHE Jr., A. Cistite intersticial. In: SOUZA, H.J. **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2003, p. 43-49.

RECHE Jr., A. ; HAGIWARA, M.K. Semelhanças entre a doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos e a cistite intersticial humana. **Ciência Rural**, v. 34, n. 1, p. 315-321, 2004.

SANT, G.R. ; KEMPURAJ, D. ; MARCHAND, J.E. ; THEOHARIDES, T.C. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. **Urology**, v.69, 4. ed., p.34-40, 2007.

SCRIVANI, P.V. ; CHEW, D.J. ; BUFFINGTON, C.A. ; KENDALL, M. Results of double-contrast cystography in cats with idiopathic cystitis: 45 cases (1993-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.212, n.12, p. 1907-1909, 1998.

SEAWRIGHT, A. ; CASEY, R. ; KIDDIE, J. ; MURRAY, J. ; JONES, T.G. ; HARVEY, A. ; HIBBERT, A. ; OWEN, L. A case of recurrent feline idiopathic cystitis: The control of clinical sings with behavior therapy. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 3, 1. ed., p. 32-38, 2008.

SOUZA, D.P. ; DANIEL, A.G.T. Fatores nutricionais no manejo da doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF). **Revista Nosso Clínico**. São Paulo, ano 11, n. 61, p. 36-42, 2008.

WESTROPP, J.L. ; WELK, K.A. ; BUFFINGTON, C.A. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. **The Journal of Urology**, v.170, p.2494-2497, 2003.

WESTROPP, J.L. Feline Idiopathic Cystitis - Demystifying the Syndrome. In: HILL'S EUROPEAN SYMPOSIUM ON ADVANCES IN FELINE MEDICINE, Brussels, 26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>, April, 2006. **Anais eletrônicos...** Brussels, 2006. Disponível em: <[http:// www.ivis.org](http://www.ivis.org)>. Acesso em: 28 mar. 2008.

WESTROPP, J.L. Cats with lower urinary tract sings. **Veterinary Focus**, v. 17, n. 1, p. 10-17, 2007.

WOUTERS, F. ; BARROS, C.S. ; WOUTERS, A.T. ; KOMMERS, G.D. Síndrome urológica felina: 13 casos. **Ciência Rural**, v.28, n.3, p.497-500, 1998.