

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

EPIDEMIOLOGIA DA UROLITÍASE DE CÃES E GATOS

Paula Costa Ariza
Orientadora: Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA
2012

PAULA COSTA ARIZA

EPIDEMIOLOGIA DA UROLITÍASE DE CÃES E GATOS

Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários
Aplicados do Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal da Escola de Veterinária e
Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.
Nível: Mestrado

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Alterações clínicas, metabólicas e toxêmicas dos
animais e meios auxiliares de diagnóstico

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti

Comitê de Orientação:

Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva
Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges

GOIÂNIA

2012

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Caracterização da urolitíase	2
2.2 Formação e evolução do urólito	3
2.3 Diagnóstico da urolitíase	6
2.4 Características dos urólitos	7
2.5 Recorrência da urolitíase.....	9
2.6 Urólitos de cães e gatos e suas características epidemiológicas.....	10
2.6.1 Urólitos de estruvita.....	10
2.6.2 Urólitos de oxalato de cálcio	11
2.6.3 Urólitos de fosfato de cálcio	12
2.6.4 Urólitos de urato	12
2.6.5 Urólitos de xantina.....	14
2.6.6 Urólitos de sílica	14
2.6.7 Urólitos de cistina	15
2.6.8 Urólitos induzidos por fármacos	15
2.6.9 Urólitos de sangue seco solidificado	16
2.6.10 Urólitos compostos.....	16
2.6.11 Urólitos mistos.....	17
2.7 Epidemiologia da urolitíase de acordo com localização geográfica	17
2.7.1 Estados Unidos	18
2.7.2 Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo	21
2.7.3 Espanha e Portugal.....	23
2.7.4 República Tcheca.....	24
2.7.5 Canadá.....	25
2.7.6 Reino Unido.....	27
2.7.7 México	28
2.7.8 Brasil	29
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Esquema de um urólito com a representação das áreas que podem estar presentes	9
FIGURA 2	Passos bioquímicos da degradação das purinas	13
FIGURA 3	Frequência anual dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente nos EUA entre os anos de 1981 e 2007.	19
FIGURA 4	Frequência anual dos diferentes tipos de urólitos felinos analisados quantitativamente nos EUA entre os anos de 1981 e 2007..	19
FIGURA 5	Frequência anual da composição de urólitos caninos na Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo de Janeiro de 1994 a setembro de 2004.	21
FIGURA 6	Frequência anual da composição de urólitos felinos na Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo de Janeiro de 1994 a setembro de 2004.	22
FIGURA 7	Frequência dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na Espanha e em Portugal entre os anos de 2004. e 2006.	23
FIGURA 8	Frequência dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na República Tcheca entre os anos de 1997 e 2002.	25
FIGURA 9	Mudança nas prevalências de urólitos de estruvita e oxalato de cálcio em cães entre 1998 e 2008, no Canadá.	26
FIGURA 10	Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente no Reino Unido entre 2002 e 2010 ...	28
FIGURA 11	Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos felinos analisados quantitativamente no Reino Unido entre 2002 e 2010 ...	28
FIGURA 12	Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na cidade do México	29
FIGURA 13	Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente provenientes do Estado de São Paulo entre os anos de 1999 e 2007.....	30

1 INTRODUÇÃO

A urolitíase é uma afecção metabólica de causa multifatorial que frequentemente afeta os cães e os gatos e possui altos níveis de recorrência. Ocorre quando há precipitação de cristais em urina superconcentrada com essas substâncias. Os urólitos são em sua maioria formados por estruvita ou oxalato de cálcio, porém outros minerais também podem se precipitar formando cálculos, tais como urato, fosfato de cálcio, cistina e sílica.

É importante que se realizem análises físicas quantitativas que detectam a composição dos cálculos a nível molecular ou atômico de maneira extremamente eficiente, sendo que apenas com esse conhecimento é possível a instauração de terapia adequada e o estabelecimento de protocolos para reduzir a chance de recorrências. As análises qualitativas não são eficientes, pois além de não quantificar a presença de cada componente dos urólitos, se mostra incapaz de detectar determinadas substâncias, como por exemplo sílica e certos metabólitos de medicamentos.

O interesse em avaliar as características epidemiológicas da urolitíase reside na necessidade de haver uma melhor compreensão dos fatores que predisõem a formação da afecção; bem como de avaliar se há a ocorrência de alterações nas frequências existentes de cada cálculo, provocadas por fatores externos.

O presente seminário tem como objetivo a apresentação da distribuição dos diferentes tipos de cálculos encontrados em cães e gatos em distintas regiões geográficas e o estabelecimento de relação com particularidades individuais, como sexo, raça e idade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caracterização da urolitíase

A urolitíase é uma afecção bastante comum na clínica de pequenos animais, chegando a ser a terceira doença mais comum do trato urinário dos cães (LULICH et al., 2004). Afeta de 1,5% a 3,0% de todos os cães admitidos em clínicas veterinárias e mais de 25% dos gatos com doença do trato urinário inferior (OSBORNE et al., 1995). As recidivas são muito frequentes (OSBORNE et al., 1999), principalmente se não forem adotadas medidas de manejo a longo prazo e prevenção (ULRICH et al., 2008).

Os urólitos são concreções policristalinas compostos primariamente de minerais, cristaloides orgânicos e inorgânicos, e menores quantidades de matriz. Em contraste, os plugues uretrais felinos são comumente formados de maiores quantidades de matriz orgânica em relação aos minerais (OSBORNE et al., 1995).

Urolitíase é um termo que se refere à presença de urólitos, em qualquer segmento do trato urinário, sua causa e efeito. Decorre da interação de vários fatores predisponentes adquiridos, congênitos e familiares, que levam a precipitação de metabólitos na urina (OSBORNE et al., 2008b). Podem ser citadas como fatores de risco, anormalidades funcionais ou anatômicas do sistema urinário, como presença de divertículo vesical; infecções do trato urinário; dieta; pH da urina; raça; sexo; idade e anomalias metabólicas (OSBORNE et al., 1999). Nem todos os fatores de risco são conhecidos e eles podem ter diferentes efeitos sobre cada tipo de urólitos. Identificar os mecanismos de formação dos urólitos auxilia no diagnóstico precoce e na elaboração de terapia adequada para reduzir a formação de urólitos, evitar sua recorrência e ainda a prever possíveis falhas de tratamento instituído (OSBORNE et al., 1999; SOSNAR et al., 2005; PICA VET et al., 2007; VRABELOVA et al., 2011). Como a identificação dos mecanismos de formação depende da determinação da composição dos urólitos, o processo de diagnóstico termina somente quando essa composição é evidenciada (OSBORNE et al., 1995; ULRICH et al., 1996; LULICH et al., 2004).

Foram desenvolvidos protocolos para minimizar a recorrência das urolitíase, bem como para a dissolução de cálculos de estruvita, urato de amônio e cistina. A remoção cirúrgica permanece como tratamento de escolha para os casos de urolitíase obstrutiva do fluxo urinário, bem como para os cálculos ativos de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e sílica, que uma vez formados não podem ser dissolvidos (OSBORNE et al., 1995).

Também é importante lembrar que, animais com histórico de urolitíase tem uma grande chance de desenvolver recorrência (PICAVET et al., 2007. Muitas vezes, um mesmo urólito possui diferentes tipos minerais, com distintas solubilidades (OSBORNE et al., 1995; ULRICH et al., 1996; LULICH et al., 2004; ULRICH et al., 2008; ANGEL-CARAZA et al., 2010).

2.2 Formação e desenvolvimento do urólito

Pelo fato da espécie canina ser uma das utilizadas como modelo experimental para o estudo de urolitíases em humanos, há um grande número de estudos a respeito do comportamento da urolitíase nessa espécie, o que permitiu a expansão do conhecimento na área (ROBINSON et al., 2008).

O sistema urinário tem como função a eliminação de metabólitos na forma líquida, porém alguns desses metabólitos são menos solúveis e podem se precipitar na urina sob a forma de cristais (OSBORNE et al., 1995; OSBORNE et al., 1999). Caso esses cristais permaneçam retidos no trato urinário, poderão se combinar com outros compostos, culminando na formação dos cálculos (OSBORNE et al., 1999).

O desenvolvimento dos urólitos se dá primeiramente pela fase de iniciação e continua com a fase de crescimento. Essas fases são distintas, porém complementares. Os eventos que compõem a fase de iniciação podem diferir dentre os diversos tipos de urólitos e podem também diferir dos eventos que venham a fazer parte da fase de crescimento (OSBORNE et al., 1995). Os fatores que predispõem à formação de urólitos nos animais são os mesmos observados em humanos (ROBINSON, et al., 2008). Um pré-requisito para o surgimento dos urólitos é a supersaturação da urina por minerais litogênicos. Essa

supersaturação é influenciada por três fatores que são o aumento do grau de excreção urinária dos minerais, redução de inibidores de cristalização na urina e o pH urinário (ULRICH et al., 2008). Os minerais em alta concentração na solução supersaturada podem se precipitar formando um núcleo cristalino, processo denominado nucleação, e as características físicas desse núcleo, a sua permanência no sistema urinário, o grau e a duração da supersaturação urinária por cristalóides são fatores determinantes para que o núcleo cristalino continue a se desenvolver (OSBORNE et al., 1995).

A nucleação poderá ser homogênea ou heterogênea, sendo que a homogênea é aquela que ocorre quando uma grande quantidade de minerais calculogênicos está presente na urina e, espontaneamente, precipitam no lúmen do trato urinário (ULRICH et al., 2008). A nucleação heterogênea ocorre na presença de superfície sólida dentro do lúmen do trato urinário, casos de urólitos de outra composição já existente, fios de sutura, cateteres, entre outros, e nesse caso, a quantidade necessária de minerais litogênicos para que ocorra a precipitação é menor que na nucleação homogênea (ULRICH et al., 1996; ULRICH et al., 2008).

OSBORNE et al. (1995) descrevem três teorias que explicam a fase de iniciação dos cálculos, ou seja, litogênese: a teoria da precipitação e cristalização, a teoria da nucleação da matriz e a teoria de inibição da cristalização. Essas teorias não são mutuamente exclusivas.

Segundo a teoria da precipitação e cristalização, a litogênese depende unicamente da supersaturação da urina e independe da presença de matriz ou de inibidores de cristalização. Com a precipitação desses cristais na urina supersaturada, ocorre a nucleação espontânea do cristalóide. Se esse núcleo permanecer no trato urinário e houver persistência da supersaturação urinária, o cálculo crescerá. A matriz orgânica é incorporada ao cálculo de maneira não específica (OSBORNE et al., 1995).

De acordo com a teoria da nucleação da matriz, substâncias presentes na matriz são o fator determinante primário da formação dos urólitos e promovem a nucleação. Acredita-se que as mucoproteínas da matriz sejam substâncias com propriedades de agregação de cristais. Então, a matriz forma o núcleo inicial e os cristais se depositam sobre ela (OSBORNE et al., 1995).

Na teoria da inibição da cristalização, para a formação do urólito, o fator principal é a redução de inibidores de cristalização e não é necessário um nível muito elevado de supersaturação (OSBORNE et al., 1995).

Os urólitos, depois de formados, se não eliminados do trato urinário, podem sofrer dissolução de forma espontânea, cessar seu crescimento (urólitos inativos) ou continuar crescendo (urólitos ativos). Os urólitos ativos podem crescer com a deposição dos mesmos tipos de cristais, se a urina permanecer supersaturada com essas substâncias; ou de cristais diferentes, se a urina passar a ficar supersaturada com substâncias diferentes; variando sua composição. É importante ressaltar que o crescimento do urólito depende apenas da supersaturação, e não mais da redução de fatores de inibição da litogênese e que o grau de supersaturação necessário para que haja o crescimento do urólito é menor que aquele para a formação do núcleo (OSBORNE et al., 1995).

Exames de imagem como ultrassonografia e especialmente radiografia, são utilizados para a avaliação desse comportamento biológico. A presença de atividade metabólica é de relevância prognóstica e terapêutica. Urólitos em pacientes assintomáticos sem bacteriúria podem ser apenas monitorados quanto à presença de atividade ou não. Em caso de se tornarem ativos, pode-se optar pela instauração de terapia médica ou cirúrgica (OSBORNE et al., 1999).

Também pode haver a precipitação de medicamentos e seus metabólitos na urina, como por exemplo, sulfas e fluoroquinolona utilizadas para tratar infecções urinárias, podendo levar a formação de cálculo, ou mesmo assimilação por cálculos já existentes (ULRICH et al., 1996).

Como a concentração de minerais litogênicos necessária para que ocorra a nucleação homogênea é maior que aquela necessária à ocorrência de nucleação heterogênea, então, se for minimizado o risco de precipitação dos cristais formadores do núcleo, será evitada a nucleação heterogênea e se reduzirá a precipitação dos minerais encontrados nas camadas externas (ULRICH et al., 2008).

Segundo OSBORNE et al. (1995), a formação natural dos urólitos não tem tempo determinado para ocorrer, porém é sugerido que alguns tipos de cálculos podem se formar em questão de dias ou semanas. A recorrência de urolitíases é muito frequente e muitas vezes a composição mineral dos cálculos é

a mesma que do episódio inicial.

Certos urólitos tendem a ter base genética para sua ocorrência. Mudanças primárias em metabolismo que levam a aumento de concentração de urina são causas básicas que levam a urolitíase. Em cães, a cistina e o ácido úrico podem ter sua excreção elevada na urina devido a alterações metabólicas que levam a cistinúria ou hiperuricosúria, aumentando o risco de formação de urólitos dessas composições. A análise do genoma permitiu que alguns dos genes responsáveis por essas alterações fossem identificados em certas raças como Terra Nova e a Retriever do Labrador (BANNASCH & HENTHORN, 2008).

Fatores predisponentes também podem ter base genética (por exemplo, fatores genéticos que predispõem o animal a infecções urinárias podem levar a formação de urólitos de estruvita induzidos por infecção). Alterações anatômicas herdadas, como divertículo vesical, também podem predispor a maior susceptibilidade aos cálculos urinários (BANNASCH & HENTHORN, 2008).

2.3 Diagnóstico da urolitíase

O diagnóstico da presença da urolitíase pode ser realizado com base nos sinais clínicos, em associação a exames de imagem (radiografia simples, radiografia contrastada e ultrassonografia), em alguns casos pela palpação direta ou indireta (cateterismo uretral) ou mesmo pela eliminação dos urólitos durante a micção (OSBORNE et al., 1995).

Os sinais clínicos dependem da localização, número e tipo dos urólitos e são muitas vezes comuns a outras afecções do aparelho urinário. A urolitíase pode causar lesões no uroepitélio e inflamação do trato urinário, o que por sua vez, tem como sinal mais frequente a hematúria, porém outros sinais incluem estrangúria, disúria ou poliaciúria, incontinência urinária e hábitos urinários alterados (OSBORNE et al., 1995; GRAUER, 2003; LULICH et al., 2004; DEAR et al., 2011; HOUSTON et al., 2011; INKELMANN et al., 2012). Outra consequência possível é a obstrução do fluxo urinário, levando a destruição do parênquima renal e septicemia. (GRAUER, 2003; LULICH et al., 2004). Também podem estar presentes sinais sistêmicos como vômito, anorexia e letargia. Achados ao exame

clínico podem incluir bexiga aumentada e sensível, dor na região renal e, até mesmo, presença cálculos palpáveis (DEAR et al., 2011). Casos assintomáticos são extremamente comuns e podem persistir por anos (OSBORNE et al., 1995). Apenas um terço dos cães acometidos apresentaram sinais em estudo de INKELMANN et al (2012).

A presença dos cálculos é fator de risco para a infecção urinária (ALDRICH et al., 1997), enquanto a predisposição a infecções do trato urinário também aumenta a ocorrência da urolitíase (ULRICH et al., 2008).

A urinálise é um exame laboratorial importante para auxiliar no diagnóstico e é um dos fatores usados para se estabelecer a estimativa da composição dos urólitos. É também importante para a avaliação da eficácia do tratamento, porém muitas vezes é mal interpretada, já que geralmente, apenas a presença de cristais não tem qualquer significado diagnóstico (LULICH et al., 2004; GARCIA-NAVARRO, 2005). Os cristais que se formam em urina supersaturada representam um fator de risco para a urolitíase. No entanto, deve-se observar que não significa que exista presença de urólitos formados, nem que estes obrigatoriamente se formarão (ADAMS & SYME, 2005; LULICH & OSBORNE, 2008). A presença de cristais na urina é um achado muitas vezes inespecífico e que raramente tem valor diagnóstico isoladamente (GARCIA-NAVARRO, 2005). Também pode ocorrer a formação de cristais *in vitro*, levando a erro de interpretação. Para evitar esse problema, a urinálise deve ser realizada até uma hora depois da coleta (ALBASAN et al., 2003).

2.4 Características dos urólitos

Os urólitos podem, de acordo com sua localização no trato urinário, ser classificados como nefrólitos ou renólitos, ureterólitos, urocistólitos ou cálculos vesicais e uretrólitos. A maioria dos urólitos de cães e gatos encontra-se alojada na vesícula urinária. A proporção de ocorrência de cálculos renais em pequenos animais é pequena, diferentemente do que ocorre com a espécie humana, onde a maioria dos urólitos encontra-se na pelve renal. Em estudo realizado por LING et al. (1998), os cálculos de origem renal representaram média de 2,9% dos urólitos

caninos (3,7% dos urólitos de cadelas e 2,0% dos urólitos machos). Em felinos, os cálculos renais representaram 4,95% de todos cálculos analisados (4,8% dos urólitos das fêmeas e 5,21% dos urólitos dos machos). Apesar de menos frequentes do que aqueles que acometem o trato urinário inferior, a frequência de urólitos de pelve renal em felinos vem aumentando consideravelmente. Esse tipo de suspeita deve ser considerado quando há doença renal crônica (LULICH & OSBORNE, 2008).

Os cálculos urinários podem ser formados de apenas uma camada, ou de várias camadas dispostas de forma concêntrica, comparado aos anéis de crescimento do tronco de uma árvore. Essas camadas representam a deposição sequencial de minerais ou matriz (OSBORNE et al., 1999; ULRICH et al., 2008). De acordo com ULRICH et al. (2008) os cálculos urinários podem ser ainda classificados quanto a sua composição química em simples (quando possuem mais de 70% de sua estrutura composta de apenas um tipo de mineral), urólitos mistos (quando há apenas uma camada identificável, com mais de um componente, porém nenhum deles ultrapassa 70% da constituição do urólito) e ainda urólitos compostos (quando possui camadas justapostas de composições diferentes). Também são classificados como compostos os urólitos que se formam em torno de material estranho ao trato urinário, como material de sutura, cateteres urinários, pelos, fibras vegetais e objetos metálicos.

A maioria dos urólitos nos animais domésticos é simples com apenas quantidades menores de outros minerais, porém podem ser encontrados cálculos com diferentes composições no mesmo indivíduo (ULRICH et al., 2008).

Os urólitos se compõem das seguintes camadas: núcleo, que é a área inicial de crescimento e que não necessariamente está no centro geométrico do urólito e pode ou não ter composição mineral; pedra, que recobre o núcleo e é a maior região do cálculo; parede, a camada que envolve a pedra por completo e cristais de superfície, que recobrem mais externamente e de maneira incompleta o cálculo (Figura 1). Nem todas essas camadas estão sempre presentes.

Os minerais presentes nos urólitos mais comumente encontrados são: fosfato amoníaco magnésiano hexahidratado (comumente chamado de estruvita), oxalato de cálcio monohidratado ou diidratado, fosfato de cálcio (apatita, carbonato apatita e brushita), uratos (urato ácido de amônio, urato ácido de sódio

e ácido úrico), cistina e sílica (OSBORNE et al., 1995). Entretanto, existem cálculos com outras composições menos frequentes como, por exemplo, de metabólitos de medicamentos (OSBORNE et al., 2008a) ou de sangue seco solidificado (WESTROPP et al., 2006).

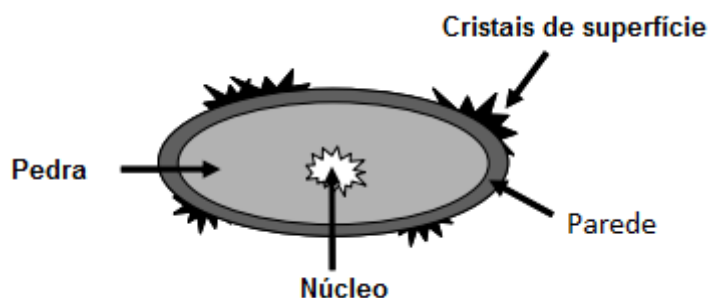


FIGURA 1 - Esquema de um urólito com a representação das áreas que podem estar presentes.

Fonte: ULRICH et al. (2008)

Vários métodos podem ser usados para se determinar a composição dos urólitos, incluindo previsão por estimativa (OSBORNE et al., 1999), avaliação macroscópica, avaliação da cristalúria, aparência radiográfica, análises qualitativa e quantitativa, sendo que a última é mais específica e sensível (OSBORNE et al., 1995).

Alguns urólitos uretrais podem ser removidos do sistema urinário pela micção espontânea ou forçada, mas apenas se tiverem diâmetro compatível com a uretra (GRAUER, 2003). Os demais urólitos podem ser removidos cirurgicamente ou mesmo ser dissolvidos por meio de tratamento médico se tiverem composição que permita sua dissolução (OSBORNE et al., 1995; ULRICH et al., 1996; LULICH et al., 2004).

2.5 Recorrência da urolitíase

A recorrência de urolitíase após tratamento cirúrgico é muito frequente e acredita-se que isso possa ocorrer devido à falha da terapia para reduzir os fatores que levaram a formação dos urólitos em primeiro lugar. Entretanto, em

muitos casos, o que ocorre é que nem todos os urólitos foram removidos durante o procedimento cirúrgico e, ao proceder à reavaliação, após certo período de tempo, obtém-se o falso diagnóstico de recorrência denominada pseudo-recorrência. A remoção incompleta de todos urólitos é a causa mais comum de recorrência rápida. A pseudo-recorrência também pode ocorrer após tratamento clínico da urolitíase (LULICH & OSBORNE, 2008).

A radiografia é a análise padrão a ser realizada para a análise de remoção incompleta de cálculos. Entretanto, em casos em que os urólitos possuam menos que 3mm de diâmetro ou que possuam radiopacidade similar aos tecidos adjacentes, tais como urólitos de urato de amônia, cistina e xantina, a radiografia simples se torna inadequada. Para esses casos, é recomendada a cistografia de contraste duplo por possuir alta sensibilidade e baixas taxas de falsos negativos. A ultrassonografia não é recomendada para a avaliação pós-cirúrgica devido a artefatos por acúmulo de ar que são comuns nesses casos e também pela ineficácia em avaliar presença de cálculos na uretra (LULICH & OSBORNE, 2008). Realizar exames de imagem após tratamento cirúrgico é procedimento-padrão para avaliar se houve remoção completa dos urólitos (ULRICH et al., 2008).

2.6 Urólitos de cães e gatos e suas características epidemiológicas

2.6.1 Urólitos de estruvita

Os urólitos de estruvita se desenvolvem em urina alcalina supersaturada com fosfato, amônio e magnésio (SOSNAR et al., 2005; ANGEL-CARAZA et al., 2010). Outro fator que contribui para a formação desse tipo de cálculo em cães é a presença de infecções do trato urinário por bactérias produtoras de urease, que hidrolizam uréia em amônia, contribuindo para a formação dos cálculos de estruvita, além de alcalinizar a urina (ULRICH et al., 2008; HOUSTON et al., 2011). As fêmeas caninas estão mais suscetíveis a infecções urinárias que os machos, como é mostrado em estudo de LING et al. (2001), onde as fêmeas representaram 58,3% das infecções do trato urinário e os machos 41,7%. Por isso, há maior frequência de cálculos por estruvita nesse

grupo (RODGERS et al., 2011). São bactérias produtoras de urease *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus sp.*, *Proteus spp.* e *Ureaplasma spp.* (OSBORNE et al. 1995; LULICH et al., 2004)

Quanto a espécie felina, APPEL et al. (2010) demonstraram que as fêmeas também têm maior predisposição ao desenvolvimento de urólitos de estruvita que os machos, pois de 4.364 urólitos de estruvita avaliados, 57,15% eram provenientes de animais do sexo feminino, embora nessa espécie a ocorrência desse tipo de urólito raramente se associa a infecções urinárias.

O cálculo de estruvita, em diversos estudos é um dos dois tipos mais frequentemente observados, juntamente com os de oxalato de cálcio (SOSNAR et al., 2005; PICALET et al., 2007; OSBORNE et al., 2008b; HOUSTON & MOORE, 2009; ANGEL-CARAZA et al., 2010; OYAFUSO et al., 2010; RODGERS et al., 2011; VRABELOVA et al., 2011). A frequência dos urólitos de estruvita vem mudando ao longo dos anos e, alguns estudos indicam que, apesar de ter sido predominante, esse cálculo tem reduzido sua ocorrência, enquanto houve aumento progressivo no número de ocorrência de urolitíase por urólitos de oxalato de cálcio, que passou a ser o cálculo mais frequente (SOSNAR et al., 2005; PICALET et al., 2007; OSBORNE et al., 2008b; HOUSTON & MOORE, 2009). A relação cálculos de estruvita:cálculos de oxalato se estabilizou nos EUA, segundo OSBORNE et al (2008b).

2.6.2 Urólitos de oxalato de cálcio

Estudos epidemiológicos realizados pelo Minnesota Urolith Center indicam como fatores de risco para a formação de urólitos de oxalato de cálcio, sexo masculino, idade avançada e urina ácida (OSBORNE et al., 2008a). Cálculos de oxalato de cálcio se formam em urina supersaturada com cálcio e oxalato (ANGEL-CARAZA et al., 2010).

Os urólitos de oxalato de cálcio tem tido um aumento em sua frequência desde os anos de 1980, se tornando um dos tipos mais frequentes (SOSNAR et al., 2005; PICALET et al., 2007; OSBORNE et al., 2008b; HOUSTON & MOORE, 2009; VRABELOVA et al., 2011). Segundo OSBORNE et al. (2008b), as frequências dos urólitos de oxalato de cálcio se estabilizaram nos Estados Unidos no início dos anos 2000.

A elevação da incidência de oxalato de cálcio desde a década de 1980 pode ser explicada pelo aumento de dietas comerciais acidificantes, alterações nos níveis dietéticos de cálcio, magnésio, fósforo ou oxalato, redução de consumo de água, aumento do sedentarismo e preferência por raças pequenas e suscetíveis a urólitos por oxalato de cálcio (LING et al., 2001).

2.6.3 Fosfato de cálcio

Urólitos de fosfato de cálcio têm como fatores de risco urina alcalina, presença de fosfato na urina, infecções do trato urinário por bactérias produtoras de urease, que hidrolizam uréia em amônia e carbamato, sendo que o carbamato entra na formação dos cálculos de fosfato de cálcio (ULRICH et al., 2008). Algumas enfermidades, como desordens hipercalcêmicas como neoplasias, intoxicação por vitamina D, excesso de cálcio na dieta também podem predispor a esse tipo de cálculo (OSBORNE et al., 1995).

A incidência dos urólitos de fosfato de cálcio foi baixa em estudos realizados em diversos países (SOSNAR et al, 2005; OSBORNE et al, 2008b; HOUSTON & MOORE, 2009; OYAFUSO et al., 2010; VRABELOVA et al, 2011). Esse tipo de cálculo não foi encontrado em estudo realizado na Cidade do México por ANGEL-CARAZA et al. (2010).

2.6.4 Urólitos de urato

A urolitíase por urato não está, na maioria dos casos, acompanhada de cristalúria (SOSNAR et al., 2005). Urólitos de urato estão associados à formação de urina ácida, consumo de dietas ricas em proteína e a algumas disfunções hepáticas que prejudicam o metabolismo de proteínas (ULRICH et al., 2008). Os Dálmatas têm predisposição racial para ocorrência de urólitos de urato devido a maior excreção urinária de ácido úrico (GRAUER, 2003; SOSNAR et al., 2005). Outras raças podem ter aumento de excreção de ácido úrico, geralmente associado a doenças hepáticas (GRAUER, 2003).

A alantoína, que provém da ação da enzima ácido úrico oxidase sobre o ácido úrico (Figura 2), é o produto final da degradação das purinas, sendo mais solúvel que o ácido úrico. Em cães com defeitos metabólicos, ou com *shunts* portossistêmicos e alterações hepáticas generalizadas, a degradação das purinas

não se completa e há um aumento da excreção renal do ácido úrico. A ácido úrico oxidase é produzidas apenas no fígado, (BANNASCH & HENTHORN, 2008; DEAR et al., 2011). A hiperuricosúria ocorre naturalmente nos cães da raça Dálmata e não se deve a redução da enzima ácido úrico oxidase, e sim a alterações no transporte do ácido úrico no fígado (membranas celulares hepáticas parcialmente impermeáveis ao ácido úrico) e nos rins (baixa taxa de reabsorção do ácido úrico nos túbulos proximais) (OSBORNE et al., 1995; BANNASCH & HENTHORN, 2008).

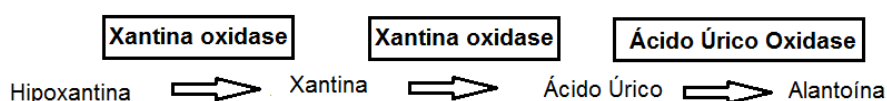


FIGURA 2 - Passos bioquímicos da degradação das purinas
Fonte: adaptado de BANNASCH & HENTHORN (2008).

Em cães de outras raças, quase todo urato formado a partir da degradação das purinas é metabolizado em alantoína que é muito solúvel e excretada pelos rins. Nos Dálmatas, apenas 30% a 40% da xantina é convertida em alantoína, o que eleva os níveis sérico e urinário de urato. As alterações nos Dálmatas envolvem fígado e rins, porém o mecanismo completo é desconhecido (HOUSTON & MOORE, 2009). A estimativa da prevalência da urolitíase clínica por urato em Dálmatas segundo BANNASCH et al. (2004) varia de 26,53% a 34,34%. Em estudos realizados em diversas regiões geográficas, os cães Dálmatas sempre foram os mais frequentemente afetados por esse tipo de urólito (SOSNAR et al., 2005; OSBORNE et al., 2008b; HOUSTON & MOORE, 2009; ANGEL-CARAZA et al., 2010; OYAFUSO et al., 2010; VRABELOVA et al., 2011). Outras raça caninas relativamente muito afetadas por urólitos de urato incluem os Bulldogs e os Yorkshires Terriers. (OSBORNE et al., 1995).

Os urólitos de urato em felinos são menos frequentes que aqueles formados de estruvita e de oxalato de cálcio. No entanto, também são importantes, ainda mais se for considerado o grande número de gatos que desenvolvem urolitíase. Os mecanismos para a formação de cálculos de uratos em felinos ainda não foram investigados (APPEL et al., 2010).

De 10.083 urólitos felinos analisados entre 1998 e 2007 no Canadá,

3,9% eram de urato. A raça Mau Egípcio foi a mais acometida, sendo que 82% dos gatos dessa raça com urolitíase apresentaram cálculos de urato. Também tiveram proporções altas desse urólito as raças Birmanês e Siamês, respectivamente 27% e 13% dos animais dessas raças afetados pela urolitíase desenvolveram esse tipo de urólito. É provável que essas três raças tenham predisposição genética para a urolitíase por urato, assim como os cães da raça Dálmata. A idade média de felinos com esse tipo de urólito foi de $6,3 \pm 0,17$ anos, que é uma idade consideravelmente menor que a idade média dos felinos com outros tipos de urólitos ($7,1 \pm 0,039$ anos), o que corrobora a hipótese de que existem causas genéticas para esse tipo de urolitíase (APPEL et al., 2010).

2.6.5 Urólitos de xantina

A xantina é um produto do metabolismo das purinas (Figura 2), que se converte em ácido úrico por ação da enzima xantina-oxidase que é deficiente em cães com xantinúria hereditária. Por ser pouco solúvel, pode ocorrer a precipitação desse metabólito, levando a formação de urólitos. Entretanto, a xantinúria em cães está associada à terapia com alopurinol que se liga a xantina-oxidase, inibindo sua ação (LING et al., 1997; OSBORNE et al., 2008a). A terapia com alopurinol reduz a concentração de ácido úrico na urina, porém aumenta a concentração de xantina. O aumento de xantinúria aumenta de maneira diretamente proporcional à quantidade de purinas na dieta e à dose e frequência de administração do alopurinol (ULRICH et al., 2008).

Alopurinol é usado para reduzir a hiperuricosúria em cães Dálmatas, controlando a causa dos urólitos de urato, inibindo a conversão de xantina em ácido úrico. Porém, se administrado em doses altas, o alopurinol pode levar a ocorrência de cálculo de xantina (LING et al., 1997; OSBORNE et al., 2008a).

2.6.6 Urólitos de sílica

Urólitos de sílica têm como fator de risco o consumo de dietas com fontes vegetais de proteína, por conterem ácido silícico, como glúten de milho, casca de arroz ou casca de soja (OSBORNE et al., 2008c; ULRICH et al., 2008). Geralmente esse tipo de urólito é raro e representa um percentual bastante

pequeno de urólitos em cães, respondendo por aproximadamente 1,2% dos casos (OSBORNE et al., 1995). ANGEL-CARAZA et al.(2010) encontraram, em análise feita com 105 urólitos, 13,3% de urólitos de sílica. Os autores suspeitam que essa grande frequência seja resultados de fatores ambientais locais como composição da água devido ao solo vulcânico. Todos os urólitos de sílica desse estudo foram removidos de cães machos.

De acordo com OSBORNE et al. (1995), a raça Pastor Alemão chega a ser responsável pelo desenvolvimento de 27% dos urólitos de sílica. Segundo ALDRICH et al. (1997), as quatro raças caninas predispostas a esse tipo de cálculo, são elas Yorkshire, Shih Tzu e Poodle Miniatura e Toy. Recorrências desse tipo de urólito são incomuns e os machos são mais acometidos.

2.6.7 Urólitos de cistina

A cistinúria ocorre em animais com redução na absorção tubular de cistina, o que leva a supersaturação e pode induzir formação de cálculos de cistina (LULICH et al., 2004). A cistina é muito pouco solúvel em urina ácida e em casos de cistinúria, as chances de precipitação e formação de urólitos de cistina aumentam. Algumas raças têm predisposição genética a cistinúria, como o Terra Nova e o Retriever do Labrador, que se caracterizam pelo surgimento da alteração em animais jovens, especialmente nos machos (BANNASCH & HENTHORN, 2008).

OSBORNE et al. (1995) observaram frequência de até 1,3% de urólitos de cistina. A precipitação da cistina é mais comum em urina ácida (OSBORNE et al., 1995). Urólitos de cistina ocorrem principalmente em machos, que respondem por 98% (ADAMS & SYME, 2005) a 100% dos cálculos (SOSNAR et al., 2005).

2.6.8 Urólitos induzidos por fármacos

Diversos fármacos podem se cristalizar na urina ou causar a cristalização de outras substâncias, como sulfonamidas, aminopenicilinas e fármacos que contenham sílica. Vários fatores estão associados à indução da formação de cálculos induzidos por fármacos, tais como alta dose diária; longo período de tratamento; alta excreção urinária do fármaco ou seus metabólitos; baixa solubilidade do fármaco; meia-vida curta, o que induz a picos de

concentração na urina; terapia concomitante que altere a farmacocinética ou metabolismo do fármaco e morfologia dos cristais do medicamento (DAUDON & JUNGERS, 2006). Alguns medicamentos ou ingredientes tóxicos podem contribuir ou induzir a urolitíase, tais como os que promovem a hipercalcúria (calcitriol, corticosteroides, acidificantes, furosemida), os que reduzem a solubilidade de substâncias litogênicas (acidificantes ou alcalinizantes de urina), os que levam a hiperossalúria (ácido ascórbico), aqueles que levam a hiperxantínúria (alopurinol) e ainda os medicamentos que podem ser assimilados a formação dos urólitos, como as fluoroquinolonas, tetraciclina e fenazopiridina (OSBORNE et al., 2008a). Fatores que levam a precipitação de medicamentos na urina incluem produção de urina concentrada, estase da urina, tratamentos prolongados com drogas potencialmente litogênicas (OSBORNE et al., 2008a). Urólitos que contenham medicamentos ou seus metabólitos representaram menos de 0,1% de todos urólitos avaliados entre 1981 e 2007 pelo Minnesota Urolith Center (OSBORNE et al., 2008b).

2.6.9 Urólitos de sangue seco solidificado

Os urólitos de sangue seco solidificado não possuem material cristalino, não sendo, portanto, cálculos clássicos. Também não são coágulos sanguíneos gelatinosos. Não se conhece os fatores que levam a formação desse tipo de urolitíase e menos de 1% (49) de 4.933 urólitos analisados durante os anos de 1986 a 2003, provenientes de felinos, tinham essa composição. Desses, 22 foram submetidos à análise após 2001, o que indica aumento na frequência de ocorrência desse tipo de cálculo. Não foram relatadas ocorrência desse tipo de cálculo em cães (WESTROPP et al., 2006).

HOUSTON & MOORE (2009) encontraram dois cálculos com essa composição em cães, de um total de 40.637; e 25 em gatos, total de 11.553.

2.6.10 Urólitos compostos

De 1981 a 2007, a prevalência de urólitos compostos analisados pelo Minnesota Urolith Center nos EUA chegou a 8,8%. Os urólitos compostos somaram 9,1% dos urólitos de cães e 3,2% dos urólitos de felinos analisados em 2007 nesse mesmo instituto. Apesar de não serem muito frequentes, é importante

a caracterização desses urólitos para se estabelecer a terapia de dissolução ou para minimizar recorrências. O núcleo mais frequentemente encontrado em 2007 foi de oxalato de cálcio (42,3%) (ULRICH et al., 2008).

Em estudo realizado por ULRICH et al. (2008) os urólitos compostos representaram 9,1% de urólitos nos cães e 3,2% de urólitos nos felinos. No entanto, em trabalho publicado por OYAFUSO et al. (2010), os urólitos compostos atingiram 18%.

Os urólitos compostos se formam quando ocorre uma alteração nos fatores que, inicialmente, promoviam a precipitação de certo mineral, promovendo a precipitação de outro mineral. Isso pode ocorrer devido ao estabelecimento de tratamento que inibem o crescimento de determinado urólito, mas promovem a formação de outro tipo, por exemplo, o uso de acidificantes para o tratamento de urólitos de estruvita pode estimular a deposição de oxalato de cálcio. Os urólitos que se formam ao redor de material estranho são também classificados de compostos e, são mais frequentes aqueles com núcleo formado de material de sutura, geralmente ligado a histórico de urolitíase prévia; porém também são relatados núcleos de cateter, de planta, núcleo cilíndrico oco, associado também a material de sutura (ULRICH et al., 2008). Alguns fármacos também podem ocasionar a formação de cristais na urina, sendo incorporadas na composição do urólito (DAUDON & JUNGERS, 2006; ULRICH et al., 2008;).

2.6.11 Urólitos mistos

Segundo ALDRICH et al. (1997), em caso de cálculos mistos, as mudanças nas condições da urina que favorecem deposição de diferentes minerais provavelmente acontecem diversas vezes durante o processo de formação do cálculo.

Para OSBORNE et al. (1995), a frequência está em torno de 2% e para ANGEL-CARAZA et al. (2010) a frequência foi de 11,4%.

2.7 Epidemiologia da urolitíase de acordo com localização geográfica

A proporção dos tipos de cálculo e das raças mais afetadas varia de

acordo com a área geográfica. A representatividade das raças em determinada população também tem uma influência fundamental na prevalência dos urólitos (SOSNAR et al., 2005).

Além disso, WISENER et al. (2010) provaram que há influência temporal e espacial nos urólitos de oxalato de cálcio e de estruvita, o que leva a conclusão de que não apenas os fatores individuais devem ser considerados como fatores de risco para esses tipos de urólito. A localidade e o tempo também influenciam. Os pesquisadores acreditam que a densidade demográfica humana pode influenciar espacialmente a ocorrência de agrupamentos dos urólitos de oxalato e estruvita graças a fatores não biológicos. Por exemplo, fatores como acesso a atendimento veterinário, preferências clínicas e *status* socioeconômico influenciam na opção por tratar urólitos de estruvita com dietas de dissolução e antimicrobianos ou por meio de técnicas cirúrgicas.

2.7.1 Estados Unidos

OSBORNE et al. (2008b) analisaram 451.891 urólitos de cães e gatos e plugues uretrais felinos. Em 1981, os urólitos de oxalato de cálcio representavam apenas 5% dos urólitos caninos analisados, enquanto os urólitos de estruvita eram 78%. Houve uma alteração ao longo dos anos nessa proporção, com redução progressiva da frequência de urólitos de estruvita e aumento da frequência dos urólitos de oxalato de cálcio, sendo que em 2003 as proporções desses dois tipos de cálculos se tornaram praticamente iguais (40% de estruvita e 41% de oxalato de cálcio). Na Figura 3 está demonstrado a alteração na frequência anual de cada tipo de urólito canino encontrado nesse estudo. Em 2005, a frequência dos urólitos de oxalato estava em 42% e a dos urólitos de estruvita em 38%. Em 2007, 40% dos urólitos caninos era de estruvita e 41% de oxalato de cálcio. A quantidade total de urólitos analisados nesse período elevou-se. Também houve alteração nas proporções dos urólitos felinos nesse mesmo período (Figura 4). Em 1981, os cálculos de estruvita representavam 78% e os urólitos oxalato de cálcio apenas 2% do total de urólitos felinos submetidos à análise. Essa proporção também se alterou ao longo dos anos, de modo que em 2002, 55% dos urólitos eram constituídos de oxalato de cálcio e 33% por estruvita. As proporções voltaram a mudar em 2003 e em 2006, quando os

urólitos de estruvita representaram 50% e os de oxalato de cálcio 39%.

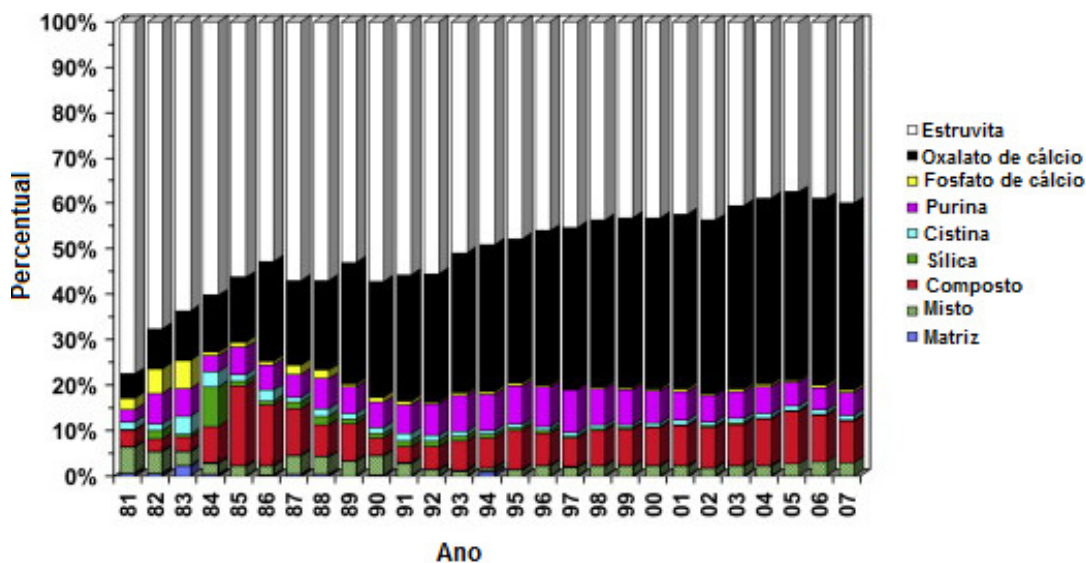


FIGURA 3 - Frequência anual dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente nos EUA entre os anos de 1981 e 2007

Fonte: OSBORNE et al. (2008b)

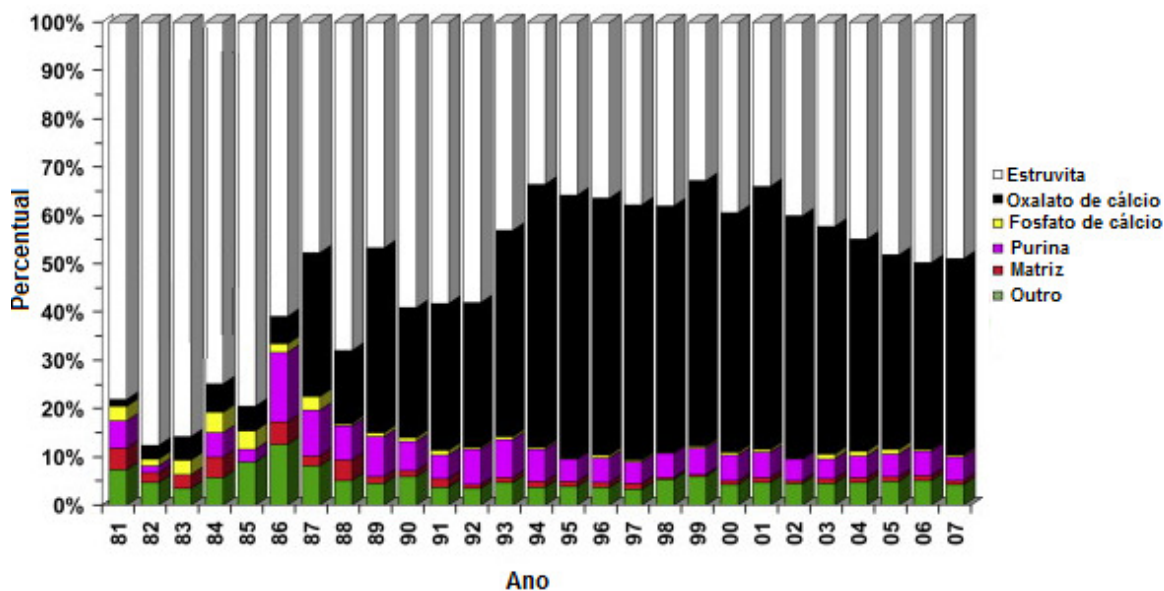


FIGURA 4 - Frequência anual dos diferentes tipos de urólitos felinos analisados quantitativamente nos EUA entre os anos de 1981 e 2007

Fonte: OSBORNE et al. (2008b)

Os fatores que permitiram as mudanças desde a década de 1980

foram o amplo uso de dietas para dissolução de urólitos de estruvita, as modificações nas dietas de manutenção e prevenção para minimizar a cristalúria por estruvita, pois os fatores que combatem a formação dos urólitos de estruvita predispoem a formação de urólitos de oxalato de cálcio, aliados a falta de acompanhamento da eficácia dos protocolos de manutenção por meio de urinálise e radiografias. No início dos anos 2000 as proporções voltaram a mudar graças à reformulação das dietas para reduzir fatores de risco para formação de urólitos de oxalato de cálcio. As proporções dos outros tipos de urólitos não seguiram padrão na alteração das suas frequências (OSBORNE et al., 2008b).

Outro trabalho realizado nos EUA por LING et al. (2003) também indicou mudança na frequência das composições dos urólitos. Foi realizada análise quantitativa da composição dos urólitos caninos nos Estados Unidos recebidos entre 1981 e 2001. No total foram analisados 20.884 urólitos de cães, sendo 10.681 proveniente de fêmeas e 8.272 de machos (o sexo de 13 pacientes não foi especificado). Houve alteração nas proporções durante esse período, com o declínio do número de urólitos de estruvita e aumento dos urólitos de oxalato de cálcio. A partir de 1998, as proporções dos urólitos deixaram de variar e isso se deu provavelmente devido a estabilização dos fatores que contribuíram para as mudanças que ocorreram até esse período. Considerando o sexo, as mudanças de composição afetaram mais aos machos. As fêmeas foram mais afetadas pelos urólitos de estruvita, enquanto os machos apresentaram maior frequência de urólitos de oxalato de cálcio. Os urólitos de estruvita afetaram animais mais jovens que os de oxalato de cálcio e a raça Retriever do Labrador apresentou maior predisposição ao desenvolvimento de urolitíase por estruvita.

Os fatores associados a demografia canina e mudanças nutricionais que ocorreram nesse intervalo de tempo contribuíram para a mudança na prevalência dos urólitos caninos. Alguns desses fatores incluem aumento na acidez das rações comerciais; alterações nas proporções de cálcio, fósforo, magnésio e oxalato das dietas; redução da ingestão de água; aumento do nível de sedentarismo e preferência por raças mais susceptíveis a urólitos de oxalato de cálcio como as raças pequenas (LING et al., 2003).

2.7.2 Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo

PICAVET et al. (2007), fizeram a investigação quantitativa da composição de 4.495 urólitos removidos de cães e gatos entre 1994 e 2004 na Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo. Durante esse período, 65% dos urólitos analisados foram provenientes de cães e 35% de felinos. O número de análises cresceu substancialmente, de 110 urólitos analisados em 1994 para 1.067 em 2003. A proporção de urólitos felinos também cresceu, passando de 15% no início da pesquisa para 41% em seu final. Acredita-se que esse aumento no número de cálculos analisados decorra do maior interesse por parte dos veterinários em conhecer a composição dos urólitos para estabelecer o controle em longo prazo.

Durante o período analisado, houve mudança também na composição observada dos urólitos de ambas as espécies, com inversão das proporções entre os urólitos de estruvita, representavam 51% dos urólitos caninos e 77% dos felinos em 1994, passando a representar respectivamente 32% e 40% em 2003, e os de oxalato de cálcio, que representaram 33% dos urólitos caninos e 12% dos felinos em 1994 e em 2003 eram respectivamente 46% e 61% dos urólitos avaliados, o que pode ser observado nas figuras 5 e 6 (PICAVET et al., 2007).

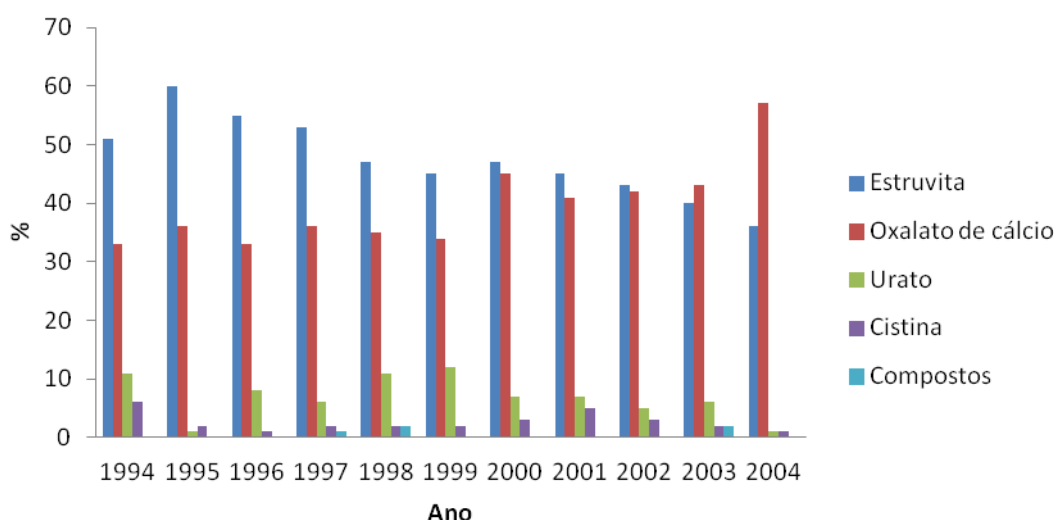


FIGURA 5 - Frequência anual da composição de urólitos caninos na Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo de Janeiro de 1994 a setembro de 2004

Fonte: adaptado de PICAVET et al. (2007)

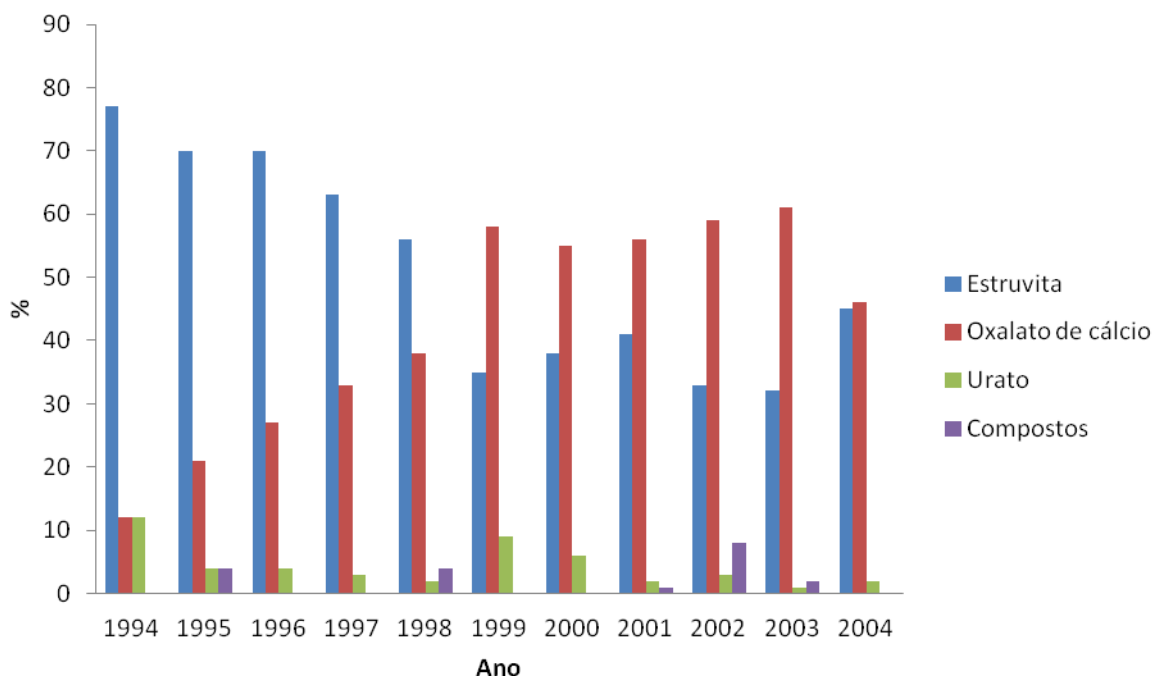


FIGURA 6 - Frequência anual da composição de urólitos felinos na Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo de Janeiro de 1994 a setembro de 2004

Fonte: adaptado de PICA VET et al. (2007)

As raças caninas mais acometidas no estudo de PICA VET et al. (2007), foram Bichon-Frisé, Schnauzer, Shih-Tzu, Dálmata, Yorkshire e Poodle. Os cães Dálmatas foram mais afetados pelos cálculos de urato, 82%. Nos cães das raças Schnauzer, Bichon Frisé e Poodle, os urólitos de estruvita e de oxalato eram a grande maioria, de 91% a 95%, e estavam igualmente representados. Já a raça Shih-Tzu foi mais afetada pelos urólitos de estruvita, 74%, e a raça Yorkshire foi mais acometida pelos urólitos de oxalato de cálcio, 69%. Dos urólitos removidos nesse estudo, 56% foi proveniente de cães de raça pequena. As fêmeas foram mais afetadas pelos urólitos de estruvita, representando 71% desse total e 63% dos urólitos de oxalato de cálcio foram oriundos de machos. Urólitos removidos da vesícula urinária representaram 78% dos cálculos caninos.

Foi encontrada associação significativa entre o tamanho da raça e composição dos urólitos. As raças pequenas desenvolveram mais urólitos de

oxalato de cálcio, 51%, e raças gigantes foram mais afetadas pelos cálculos de estruvita, 64% (PICALET et al., 2007).

As raças felinas mais afetadas foram as de pelo curto doméstico, 77%, e a Persa, 11%, e não foi encontrada relação entre raça e constituição do urólito. De todos os gatos atingidos pela urolitíase, machos e fêmeas, 85% eram castrados. A bexiga urinária também foi o principal sítio de localização, 81%, dos urólitos nos felinos (PICALET et al., 2007).

2.7.3 Espanha e Portugal

Na Espanha e em Portugal, foi feito um estudo por VRABELOVA et al. (2011) de 2004 a 2006 com 2.735 urólitos de cães, com 1.425 de machos e 996 de fêmeas. As frequências dos diferentes tipos de urólitos encontrados pode ser visualizada na figura 7. As raças Yorkshire e Schnauzer apresentaram maior chance de desenvolver urólitos de oxalato que outros tipos, enquanto que o Cocker Spaniel apresentou proporção significativamente maior de cálculos de estruvita. Dos 146 urólitos de urato, 63 eram provenientes de Dálmatas, em sua maioria machos. Os urólitos compostos somaram 16,1% e os mistos 1,4%. Os cálculos em geral ocorreram mais em machos, entretanto os de estruvita acometeram mais frequentemente as fêmeas. A idade média de surgimento dos urólitos foi de 7,6 anos, mas as idades foram bastante variáveis.

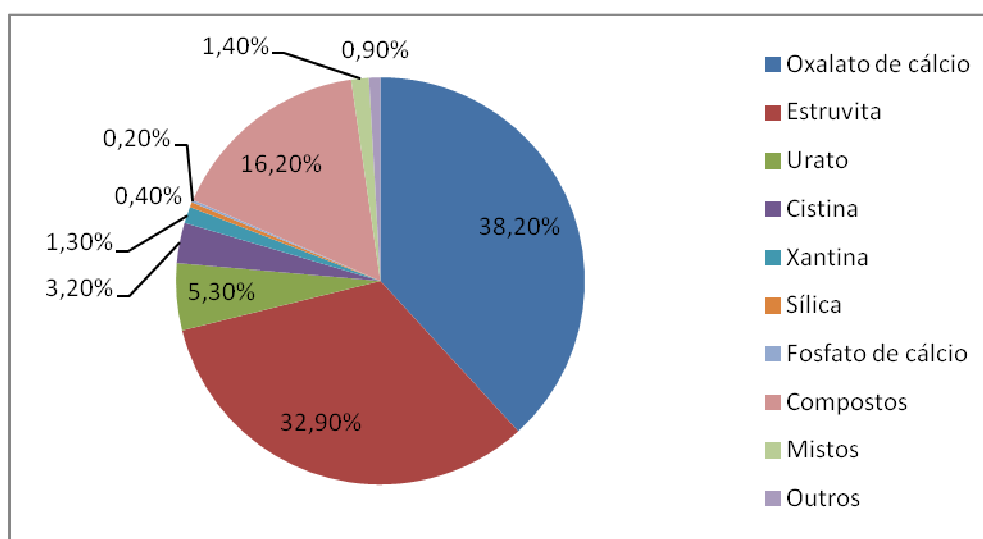


FIGURA 7 - Frequência dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na Espanha e em Portugal entre os anos de 2004 e 2006

2.7.4 República Tcheca

Foram analisados 1.366 urólitos quanto a sua composição durante o período de 1997 a 2002 provenientes de cães da República Tcheca. As oito raças mais representadas nesse estudo foram Dachshund, com 143 urólitos ou 10,6% do total; Dálmata, 111; 9,2%; Cocker Spaniel, 74; 6,1%; Poodle, 72; 6,0%; Yorkshire, 62; 5,4%; Shih Tzu, 49; 4,0%, e Pequinês, 38; 3,1%. Os urólitos de animais mestiços somaram 15,1% do total. A quantidade de urólitos analisados anualmente aumentou, sendo que em 1997 foram analisados 54 urólitos e em 2002, 321 urólitos. Não foi possível concluir se esse aumento se deu graças a um aumento na incidência de urolitíase ou se isso se deu apenas pela maior preocupação em analisar a composição dos urólitos por parte dos médicos veterinários. Considerando todos os tipos de cálculos avaliados, os urólitos ocorreram mais nos machos, 61,4%, do que nas fêmeas, 38,6%, sendo que os mais frequentemente encontrados em machos foram os de oxalato de cálcio, 47,4%, enquanto nas fêmeas, os de estruvita, 76,8%, foram mais comuns. A idade média dos cães acometidos pela urolitíase foi de 6,5 anos, sendo que os machos tenderam a ser mais velhos, 7,1 anos, que as fêmeas, com 6,6 anos (SOSNAR et al., 2005).

A proporção dos tipos de cálculos encontrados pode ser observada na figura 8. Os urólitos de estruvita atingiram mais às fêmeas (69,6%) que os machos (30,4%); enquanto que os urólitos de oxalato de cálcio atingiram mais os machos (85,4%) que as fêmeas (14,6%). Todos os 77 urólitos de cistina foram provenientes de machos. Não foram identificados urólitos de sílica ou de xantina nesse estudo. Dos cálculos de urato, 87,5% foram provenientes de machos e 12,5% de fêmeas. A raça Dálmata foi a mais acometida pelos urólitos de urato, que representaram 91% dos urólitos encontrados nessa raça (SOSNAR et al., 2005).

Algumas mudanças foram observadas na análise das composições dos urólitos ao longo do tempo. Os urólitos de urato eram 14,7% do total dos urólitos em 1997 e em 2002, representavam 6,8% do total. Os urólitos de cistina reduziram sua prevalência de 10,3% para 3,5%. Os urólitos mistos aumentaram sua proporção de 2,9% para 11,1%. A incidência anual de oxalato de cálcio aumentou continuamente nesse período de 26,5% para 44,0%, enquanto a

incidência anual da estruvita foi se reduzindo de 44,1% para 31,8% em 2002. É necessário considerar a influência de uso de rações comerciais na alteração da composição dos urólitos (SOSNAR et al., 2005).

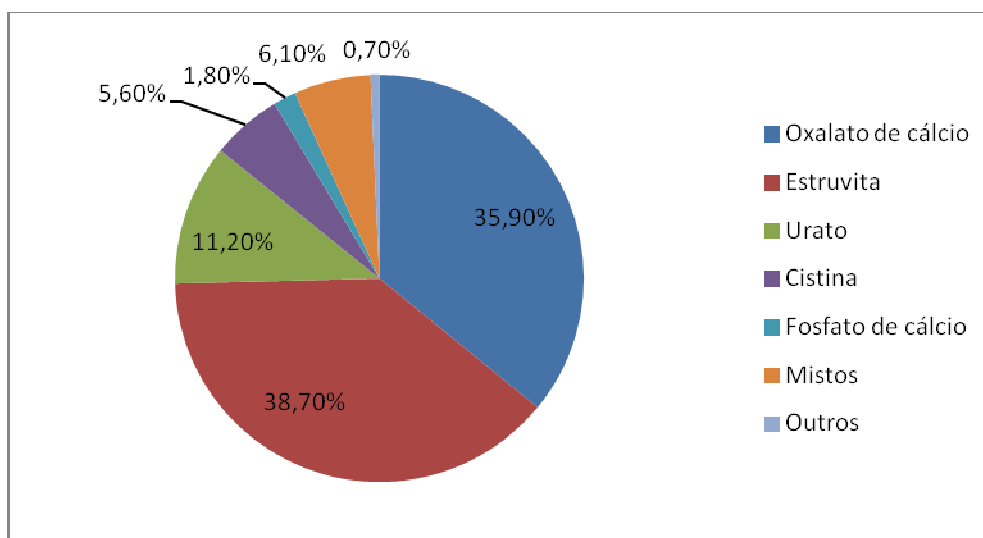


Figura 8 - Frequência dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na República Tcheca entre os anos de 1997 e 2002

2.7.5 Canadá

O *Canadian Veterinary Urolith Centre* realizou 51.990 análises de composição de urólitos de 1998 a 2008. Desses, 78%, 40.637, eram provenientes de cães e 22%, 11.353, de gatos (HOUSTON & MOORE, 2009).

A maioria dos urólitos de cães, 85%, era composta de estruvita ou oxalato de cálcio. Nesse período, houve aumento na prevalência dos cálculos de oxalato de cálcio e decréscimo na prevalência dos cálculos de estruvita (Figura 9). Também houve decréscimo da frequência de urólitos de fosfato de cálcio, sílica e de cistina. Os cães mestiços contabilizaram 24% dos urólitos caninos, porém as raças tiveram grande representação com 50% dos casos. As raças mais representadas foram Schnauzer, Bichon Frisé, Lhasa Apso e Yorkshire. Os machos tiveram maior predisposição em formar cálculos de oxalato de cálcio, enquanto as fêmeas cálculos de estruvita (16,4:1). A fêmea de Schnauzer formou mais cálculos de oxalato de cálcio, 48%, que de estruvita, 39%. Os Dálmatas apresentaram maior risco de desenvolver cálculo de urato e nos machos dessa

raça, 96% dos cálculos eram de urato, enquanto que nas fêmeas a proporção foi de 78%. Os urólitos menos encontrados em cães (n = 40.637) incluíram pirofosfato de cálcio, com 2,09%; sílica, com 0,71%; cistina, com 0,28%; xantina com 0,07%; cálculo de sangue solidificado seco com 0,005% e pirofosfato de sódio com 0,002% (HOUSTON & MOORE, 2009).

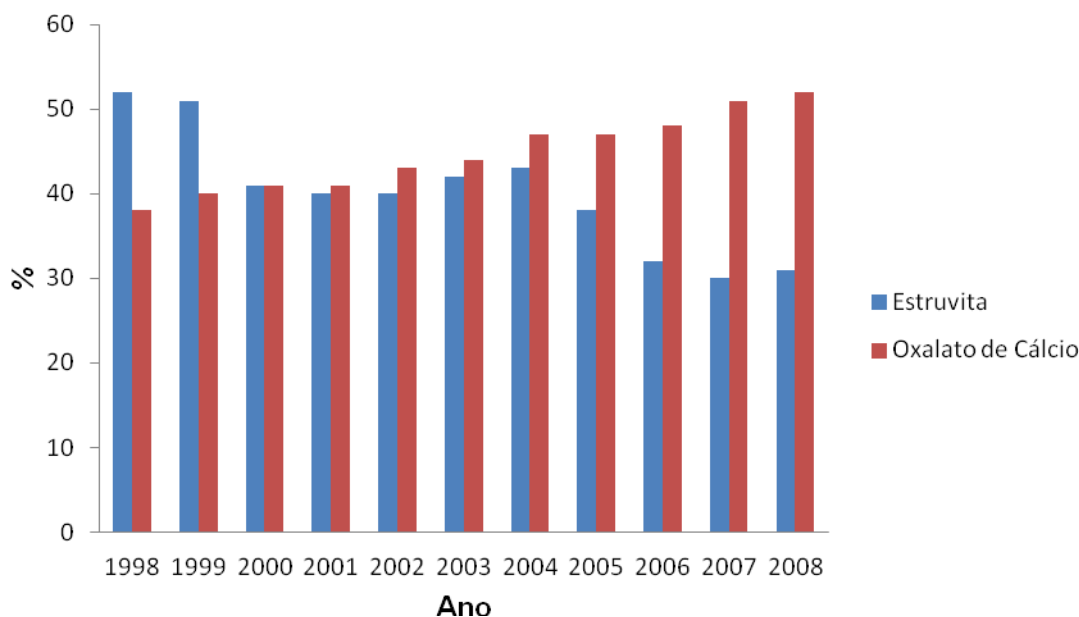


Figura 9 - Mudança nas prevalências de urólitos de estruvita e oxalato de cálcio em cães entre 1998 e 2008, no Canadá
Fonte: adaptado de HOUSTON & MOORE (2009)

Nos felinos, 92% dos urólitos foi formado por estruvita ou oxalato de cálcio. Nesse mesmo período não houve mudança significativa na prevalência dos urólitos de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, xantina, sílica, cistina ou pirofosfato; porém houve decréscimo na prevalência dos urólitos de estruvita e acréscimo na prevalência dos urólitos de urato e de sangue seco solidificado. Os felinos mais acometidos foram os domésticos de pelo-curto, domésticos de pelo-médio e domésticos de pelo longo, seguidos das raças Himalaio, Persa e Siamês. Gatos da raça Ragdoll tiveram alta taxa de urólitos de oxalato de cálcio, 56%; 14/25. Os Maus Egípcios tiveram altos índices de cálculos de urato, 85%; 17/20. As fêmeas mestiças desenvolveram mais urólitos de estruvita e os machos mais de oxalato. Nas raças Himalaio, Persa e Siamês, tanto machos quanto fêmeas desenvolveram mais cálculos de oxalato de cálcio. Os urólitos de urato e de

fosfato de cálcio em felinos totalizaram respectivamente 462 e 118 urólitos, n=11.353. Também foram menos encontrados urólitos de sangue seco solidificado com 0,22%, sílica com 0,11%, xantina com 0,12%, pirofosfato de sódio com 0,097%, cistina, também com 0,097%. Cálculos de oxalato de cálcio ocorreram em animais mais velhos que aqueles acometidos por urólitos de estruvita (HOUSTON & MOORE, 2009).

2.7.6 Reino Unido

Estudo realizado em urólitos provenientes de cães e gatos domésticos do Reino Unido com 7.819 urólitos ao todo, sendo 71% caninos e 26% felinos, obteve como resultado, frequência maior de urólitos de estruvita e oxalato, com os de oxalato sendo mais frequentes em cálculos mistos. A grande maioria dos urólitos de estruvita era simples. A maioria dos cães afetados foi de raças pequenas, o que provavelmente está associado ao tipo de vida desses animais, que apresentam alto grau de contato com os proprietários, que identificam mais facilmente sinais clínicos e, portanto procuram o atendimento veterinário. Os cães sem raça definida foram mais acometidos (8,5% do total). A raça canina pura mais acometida foi a Dálmata (8%), que concentrou a maioria dos cálculos de urato. Outras raças que figuraram na pesquisa foram o Yorkshire Terrier (7,4%), o Shih Tzu (6%), o Jack Russel Terrier (5,2%) o West Highland White Terrier (4,4%), o Bichon Frisé (4,2%), o Retriever do Labrador (3,9%), o Cavalier King Charles Spaniel (3,1%), o Lhasa Apso (3%), o Schnauzer miniatura (2,5%) e o Springer Spaniel (1,8%). A maioria dos cães e gatos afetados pela urolitíase se encontrou na faixa etária entre cinco a 11 anos. Nas figuras 10 e 11 podem ser visualizadas as frequências dos tipos de urólitos caninos e felinos, respectivamente, observados no Reino Unido nesse período. (ROGERS et al., 2010).

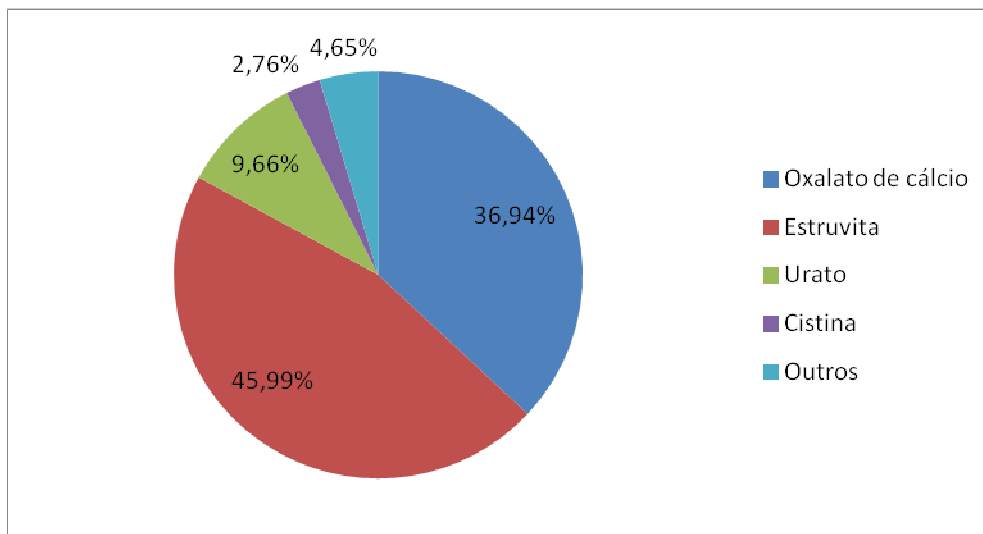


FIGURA 10 - Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente no Reino Unido entre 2002 e 2010.

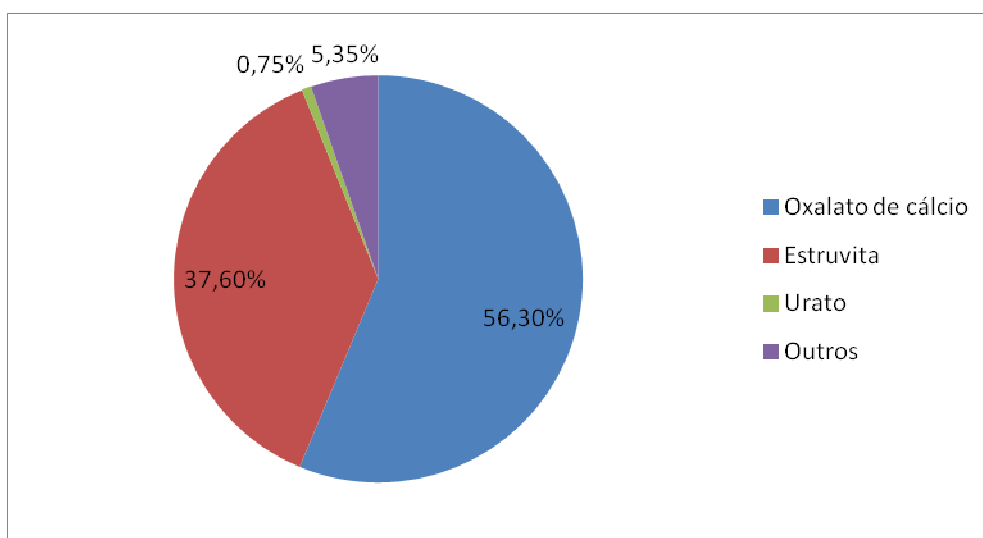


FIGURA 11 - Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos felinos analisados quantitativamente no Reino Unido entre 2002 e 2010.

2.7.7 México

ANGEL-CARAZA et al. (2010), realizaram estudo em que 105 urólitos removidos cirurgicamente de cães da Cidade do México foram analisados por métodos quantitativos quanto a sua constituição. Na figura 12 estão

demonstrados os resultados da incidência de cada tipo de urólito. Foi observada frequência muito acima do esperado nos urólitos de sílica, provavelmente decorrente de peculiaridades geográficas como constituição da água devido a terreno ser vulcânico. Os machos foram mais afetados pela urolitíase nesse estudo, chegando a 63,8% dos casos. Apenas os urólitos de estruvita foram mais frequentes nas fêmeas, 1:1,5. Todos os urólitos de sílica ocorreram em machos. Grande parte das análises foi proveniente de animais de raça pura (75,2%), sendo que desses a maior parte era de animais pequenos, 72,2%. As raças pequenas mais frequentemente afetadas foram o Schnauzer miniatura, seguido pelo Poodle, Yorkshire Terrier e o Cocker Spaniel. Entre as raças grandes, o Dálmata foi o mais afetado. Os urólitos mistos também obtiveram uma frequência elevada (ANGEL-CARAZA et al., 2010).

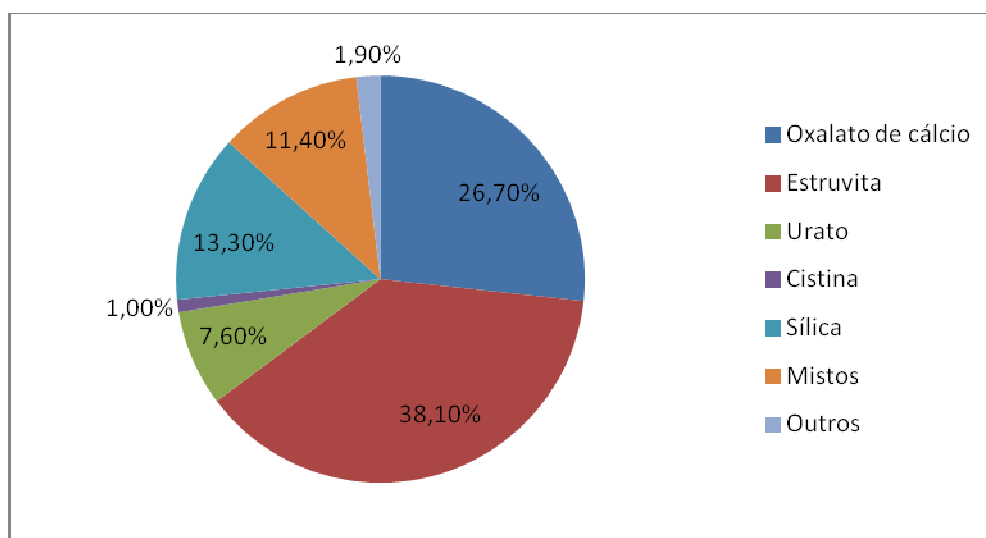


FIGURA 12 - Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente na cidade do México.

2.7.8 Brasil

OYAFUSO et al. (2010) avaliaram quantitativamente a composição de 156 urólitos de cães durante fevereiro de 1999 a janeiro de 2007 atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP - São Paulo. A maioria desses urólitos era simples. As frequências encontradas podem ser visualizadas na figura 13. Os urólitos compostos representaram 18%

dos cálculos avaliados, sendo essa requênciã maior que a relatada em outros artigos. O mineral mais frequente nas camadas de núcleo e pedra foi a estruvita, enquanto o fosfato de cálcio foi o mineral mais encontrado na parede e nos cristais de superfície. Dos urólitos compostos, 78,7% continham oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio em suas camadas exteriores não sendo, portanto, passíveis de dissolução. Os urólitos mistos, que representaram 2,5% do total, continham em sua composição fosfato de cálcio e estruvita. Os cães sem raça definida foram mais acometidos e as raças mais identificadas foram Poodle, Cocker Spaniel, Dálmata, representou 66,7% dos urólitos de urato; Pinscher; Yorkshire e Schnauzer. Desses urólitos, apenas 1,3% tinham localização renal, 1,3% tinham localização em ureter e bexiga, 48,72% apenas na bexiga, 33,9% em bexiga e uretra e 13,5% apenas em uretra. Nesse estudo, os machos foram mais acometidos, 60,26%. No caso dos urólitos de estruvita, foram igualmente acometidos machos e fêmeas, diferindo da maioria dos estudos realizados em outros países. Isso pode ser decorrente da introdução de dietas de dissolução e pela maior facilidade de expulsão de pequenos urólitos pela uretra mais larga e curta da fêmea. Os urólitos de oxalato de cálcio afetaram mais os machos, 85,1%.

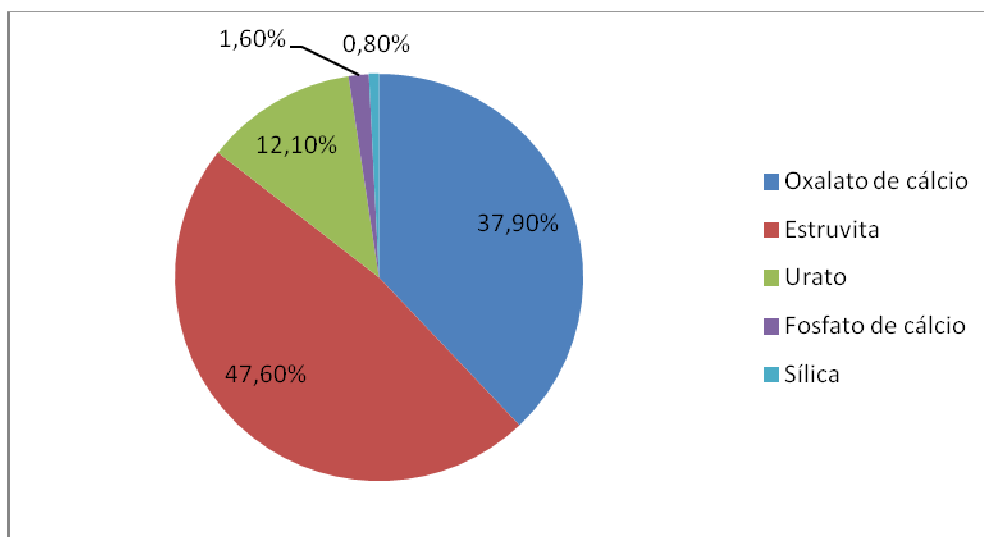


Figura 13 - Frequência em porcentagem dos diferentes tipos de urólitos caninos analisados quantitativamente provenientes do Estado de São Paulo entre os anos de 1999 e 2007

INKELMANN et al. (2012), em estudo realizado no Rio de Janeiro, analisaram características epidemiológicas de 76 urólitos de cães encontrados durante a realização de necrópsias no período entre 1990 e 2010. Em 1,6% de todas as necropsias realizadas foram encontrados urólitos. A composição desses cálculos não foi avaliada. A proporção de machos afetados (64,5%), foi maior que a de fêmeas, 35,5%. Os animais com idade entre um e nove anos foram maioria e representaram 52,6%, enquanto aqueles com mais de 10 anos foram 39,5% e os com menos de um ano representaram 5,3%. Os cães sem raça definida representaram 43,4% e as raças mais afetadas foram o Pastor Alemão com 14,5% dos casos, Poodle com 6,6%, Dálmata Yorkshire Terrier com 5,2% dos casos cada, e Boxer com 3,9% dos casos. A maioria dos cálculos se localizava na bexiga.

A análise quantitativa dos urólitos é de extrema importância, pois só assim é possível a classificação correta dos mesmos e a identificação de todas suas camadas. Os protocolos de tratamento devem ser baseados nessas análises. A avaliação epidemiológica pode auxiliar na compreensão da patogenia da urolitíase (OYAFUSO et al., 2010).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de urólitos analisados quanto a sua composição tem sofrido aumento em várias regiões geográficas, o que pode ser explicado em parte pela maior conscientização acerca da importância dessas análises. Também tem havido uma ampliação da quantidade de pesquisas epidemiológicas, o que permite que sejam avaliados os diferentes fatores que influenciam a frequência da ocorrência de cada tipo de urólito.

Ao longo dos anos, houve alteração dessas frequências de composição dos cálculos, especialmente com relação aos urólitos de estruvita e oxalato de cálcio. Essas alterações ocorreram devido ao uso de dietas para o controle ou o combate aos urólitos de estruvita. Por possuírem fatores de risco opostos, ao se minimizar as chances de ocorrência de um desses tipos de cálculo, aumenta-se a incidência do outro.

Apesar de mais acometidas pelos urólitos de estruvita, a incidência de urolitíase em fêmeas é menor do que em machos. Quanto a predisposição racial, observa-se que não existe um padrão definido de distribuição, sendo encontradas variações de acordo com a localização geográfica. No entanto, a raça Dálmata é sempre a que apresenta maior quantidade de cálculos por urato.

O prognóstico das urolitíases é bastante variável, dependendo da quantidade, localização e composição dos cálculos. O conhecimento da composição dos urólitos permite a instauração da terapia mais adequada, aumentando a eficiência do tratamento e reduzindo a ocorrência de recidivas.

Existem poucos trabalhos com epidemiologia das urolitíases em cães e gatos no Brasil e esse campo da pesquisa deve ser mais explorado. Apenas com essas pesquisas será possível o estabelecimento dos fatores de risco a urolitíase atuantes nas populações canina e felina do país.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, L. G.; SYME, H. M. Canine lower urinary tract diseases. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier, 2005. v. 2. P. 1850-1874.
2. ALBASAN, H.; LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; LEKCHAROENSK, C.; ULRICH, L. K.; KARPENTER, K. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 222, n. 2, p. 176-179, 2003.
3. ALDRICH, J.; LING, G. V.; RUBY, A. L.; JOHNSON, D. L.; FRANTI, C. E. Silica-containing urinary calculi in dogs (1981-1993). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 11, p. 288-295, 1997.
4. ANGEL-CARAZA, J.; DIEZ-PRIETO, I.; PÉREZ-GARCÍA, C. C.; GARCÍA-ROODRÍGUEZ, M. B. Composition of lower urinary stones in canines in Mexico City. **Urological Research**, Mexico City, v. 38 p. 201-204. 2010.
5. APPEL, S. L.; HOUSTON, D. M.; MOORE, A. E. P.; WEESE, J. S. Feline urate urolithiasis. **Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v. 51, p. 493-496, 2010.
6. BANNASCH, D.; HENTHORN, P. S. Changing paradigms in diagnosis of inherited defects associated with urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 39, p. 111-125, 2008.
7. BANNASCH, D.; LING, G. V.; BEA, J.; FARMULA, T. R. Inheritance of urinary calculi in the Dalmatian. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 18, p. 483-487, 2004.
8. DAUDON, M.; JUNGERS, P. Drug-induced renal calculi **Annales d'urologie**,

Servais, v. 40, p. 57-68, 2006.

9. DEAR, J. D.; SHIRAKI, R.; RUBY, A. L.; WESTROPP, J. L. Feline urate urolithiasis: a retrospective study of 159 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, p.725-732, 2011.

10. GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de urinálise veterinária**. São Paulo: Varela, 2005, 131p.

11. GRAUER, G. F. Canine urolithiasis. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Small animal internal medicine**, St. Louis: Mosby, 2003. p.631-641.

12. 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. **The Canadian Veterinary journal**, Guelph, v. 50, p. 1263-1267, 2009.

13. HOUSTON, D. M.; WEESE, H. E.; EVASON, M. D.; BOURGEOIS, V.; HOEK, I. A diet with a struvite relative supersaturation less than 1 is effective in dissolving struvite stones *in vivo*. **British Journal of Nutrition**. Cambridge, v. 106, p. S90-S92, 2011.

14. INKELMANN, M. A.; KOMMERS, G. D.; TROST, M. E.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; SILVEIRA, I. P. Urolitíase em 76 cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro. v. 32, p. 247 – 253, 2012.

15. LING, G. V.; CASE, L. C.; NELSON, H.; HARROLD, D. R.; JOHNSON, D. L.; VULLIET, P. R. Pharmacokinetics of allopurinol in Dalmatian dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Oxford, v. 20, p. 134-138, 1997.

16. LING, G. V.; NORRIS, C. R.; FRANTI, C. E.; EISELE, P. H.; JOHNSON, D. L.; RUBY, A. L.; JANG, S. S. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex and breed among 8.354 canine urinary tract

infections (1969-1995) **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 15, p. 341-347, 2001.

17. LING, G. V.; RUBY, A. L.; JOHNSON, D. L.; THURMOND, M. C.; FRANTI, C. E. Renal calculi in dogs and cats: prevalence, mineral type, breed, age and gender interrelationships (1981-1993). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 12, p. 11-21, 1998.

18. LING, G. V.; THURMOND, M. C.; CHOI, Y. K.; FRANTI, C. E.; RUBY, A. L.; JOHNSON, D. L. Changes in proportion of canine urinary calculi composed of calcium oxalate or struvite in specimens analyzed from 1981 through 2001. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 17, p. 817-823, 2003.

19. LULICH, J. P.; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J. W.; LEKCHAROENSUK. C. Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, p. 1841-1877.

20. LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Changing paradigms in the diagnosis of urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 39 p.79-91, 2008.

21. OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; BARTGES, J. W.; UNGER, L. K.; THUMCHAI, R.; KOEHLER, L. A.; BIRD, K. A.; FELICE, L. J. Canine and feline urolithiasis: relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Media: Williams & Wilkins, 1995. p. 798-888.

22. OSBORNE, C. A.; LULICH, FORRESTER, D.; ALBASAN, H. Paradigm changes in the role of nutrition for the management of canine and feline urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 39, p.127-141, 2008c.

23. 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**, St. Paul, v. 39 p.183-197, 2008b.
24. OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; POLZIN, D. J.; SANDERSON, S. L.; KOEHLER, L. A.; ULRICH, L. K.; BIRD, K. A.; SWANSON, L. L.; PEDERSON, L. A.; SUDO, S. Z. Analysis of 77.000 canine uroliths. Perspectives from the Minnesota Urolith Center. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 28, n. 1, p. 17-38, 1999.
25. OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; SWANSON, C. V. T.; ALBASAN, H. Drug-induced urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 39 p.183-197, 2008a.
26. OYAFUSO, M.K; KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; PROSSES, C. S. CAVALCANTE, C. Z; WIRTHL, V. A. B. F. Urolitíase em cães: avaliação quantitativa da composição mineral de 156 urólitos. **Ciência Rural**, Santa Mari, v. 40, n. 1, p. 102-108, 2010.
27. PICAVET, P.; DETILLEUX, J.; VERSCHUREN, S.; SPARKES, A.; LULICH, J.; OSBORNE, C.; ISTASSE, L.; DIEZ, M. Analysis of 4495 canine and feline uroliths in the Benelux. A retrospective study: 1994-2004. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 91, n. 5/6, p. 247-251, 2007.
28. ROBINSON, M. R.; NORRIS, R. D.; SUR, R. L.; PREMINGER, G. L. Urolithiasis: not just a 2-legged animal disease. **The Journal of Urology**, Durham, v. 179, p.46-52, 2008.
29. RODGERS, 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**, London, v. 188 p. 228-230, 2011.

30. SOSNAR, M.; BULKOVA, T.; RIZICKA, M. Epidemiology of canine urolithiasis in the Czech Republic from 1997 to 2002. **Journal of Small Animal Practice**, Gloucester, v. 46, p. 177-184, 2005.
31. ULRICH, L. K.; BIRD, K. A.; HOEHLER, L. A.; SWANSON, L. Urolith analysis: submission, methods and interpretation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 393-400, 1996.
32. ULRICH, L. K.; OSBORNE, C. A.; COKLEY, A.; LULICH, J. P. Changing paradigms in the frequency and management of canine compound uroliths. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, p. 41-53, 2008.
33. VRABELOVA, D.; SILVESTRINI, P.; CIUDAD, J.; GIMENEZ, J. C.; BALLESTEROS, M.; PUIG, P.; GOPEGUI, R. R. Analysis of 2735 canine uroliths in Spain and Portugal. A retrospective study: 2004-2006. **Research in Veterinary Science**, London, v. 91, p. 208-211, 2011.
34. WESTROPP, J. L.; RUBY, A. L.; BAILIFF, N. L.; KYLES, A. E.; LING, G. V. Dried solified blood calculi in the urinary tract of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 20, p. 828-834, 2006.
35. WISENER, L. V.; PEARL, D. L.; HOUSTON, D. M.; REID-SMITH, R. J.; MOORE, A. E. P. Spatial and temporal clustering of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate uroliths in dogs living in Ontario, Canada between 1998 and 2006. **Preventive Veterinary Medicine**, Pepperell, v. 95, p. 144-151, 2010.