

Urolitíase em cães e gatos

**Disciplina de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP, Jaboticabal
Prof. Dr. Aulus Cavalieri Carciofi**

Introdução

A urolitíase é desordem do trato urinário relativamente comum (GLEATON et al, 2001; YAMKA & MICKELSEN, 2006; STEVENSON & RUTGERS, 2006), sendo a causa de cerca de 18% das consultas veterinárias em cães com doença do trato urinário inferior (STEVENSON & RUTGERS, 2006). Houston et al (2004), em estudo retrospectivo de 5 anos com cães no Canadá (durante os anos de 1998 a 2003), analisaram mais de 16.000 urólitos verificando que os de estruvita foram os mais freqüentes (43,8%), seguidos dos de oxalato de cálcio (41,5%). Os menos freqüentes foram os de urato (4,8%), fosfato de cálcio (2,2%), sílica (0,9%), cistina (0,4%) e misto (6,5%).

Doença do trato urinário inferior tem sido diagnosticada em 4,6% dos gatos avaliados em clínicas privadas dos Estados Unidos e em 7,5% dos felinos atendidos em hospitais veterinários de universidades americanas. Sua ocorrência é maior nos animais que apresentam entre 1 e 10 anos de idade. A forma mais freqüente de doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) em animais com menos de 10 anos de idade é a idiopática (55%–64%), seguida da urolitíase (15%–21%), plugs uretrais (10%–21%), defeitos anatômicos (10%), neoplasias (1%–2%) e infecção do trato urinário (1%–8%) (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). Durante os últimos 25 anos, na América do Norte a prevalência de tipos de urólitos tem mudado em gatos. Em 1981, 78% dos urólitos de felinos analisados no Centro de Urólitos de Minnesota eram estruvita e só 2% eram de oxalato de cálcio. Durante o período de 1994 a 2002, a ocorrência de urólitos de oxalato de cálcio aumentou para 55% e a de urólitos de estruvita diminuiu para 33%. Desde 2001, porém, o número de urólitos de estruvita aumentou gradualmente, considerando que a ocorrência de urólitos de oxalato de cálcio diminuiu. Em 2006, 50% dos urólitos de felinos analisados no Centro de Urólitos de Minnesota eram de estruvita e 39% eram de oxalato de cálcio. Tendência semelhante foi informada pelo Laboratório de Análise de Cálculos

Urinários da Universidade da Califórnia, Davis, onde 44% de urólitos de felinos analisados de 2002 a 2004 eram de estruvita e 40% eram de oxalato de cálcio (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007)

Em estudo feito no Brasil, dos 774 cães e gatos atendidos no período de 1999 a 2003 pelo Serviço de Nefrologia e Urologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV- Unesp de Jaboticabal, 107 casos foram de urolitíase (13,82%) (Camargo, 2004). Dentre estes, 89 foram da espécie canina, sendo 48 machos e 41 fêmeas e 18 gatos, sendo 5 machos e 13 fêmeas. Os sinais clínicos das urolitíases dependem do número, tipo e localização dos cálculos no trato urinário. A maioria deles localiza-se na vesícula urinária, causando sinais de cistite (hematúria, polaciúria, disúria, estrangúria). Animais com urólitos renais unilaterais podem permanecer assintomáticos, ou apresentar hematúria ou pielonefrite crônica (Grauer, 2003).

O risco de desenvolvimento de urolitíase está relacionado a fatores dietéticos e não dietéticos (KIENZLE et al., 1991; ZENTEK & SCHULZ, 2004). A dieta pode contribuir no aparecimento, manejo ou prevenção de recidivas de urolitíases. Ingredientes da dieta, sua digestibilidade, composição química e métodos de alimentação afetam o volume, pH e a gravidade específica da urina (MARKWELL et al., 1998; CARCIOFI et al., 2005). Altas concentrações de soluto, com subsequente supersaturação da urina e diminuição da frequência de micção podem favorecer a formação de cristais e cálculos, pois a precipitação de cristais ocorre quando a urina torna-se supersaturada (OSBORNE et al., 2000).

A urina é solução complexa na qual sais (ex. oxalato de cálcio, fosfato amônio magnésiano) podem permanecer em solução sob condições de subsaturação. No entanto, a urina supersaturada tem potencial energético de precipitação, com tendência a formar sólidos a partir dos sais em solução. A cristalúria é a consequência da supersaturação da urina e se os cristais se agregarem e não forem excretados, pode haver a formação de urólitos (Grauer, 2003). As urolitíases não devem ser vistas como doença isolada, mas como sequela de uma ou mais anormalidades relacionadas. O fato da formação dos urólitos ser errática e imprevisível indica que muitos fatores fisiológicos e patológicos complexos e inter-relacionados estão envolvidos (Osborne et al, 2000).

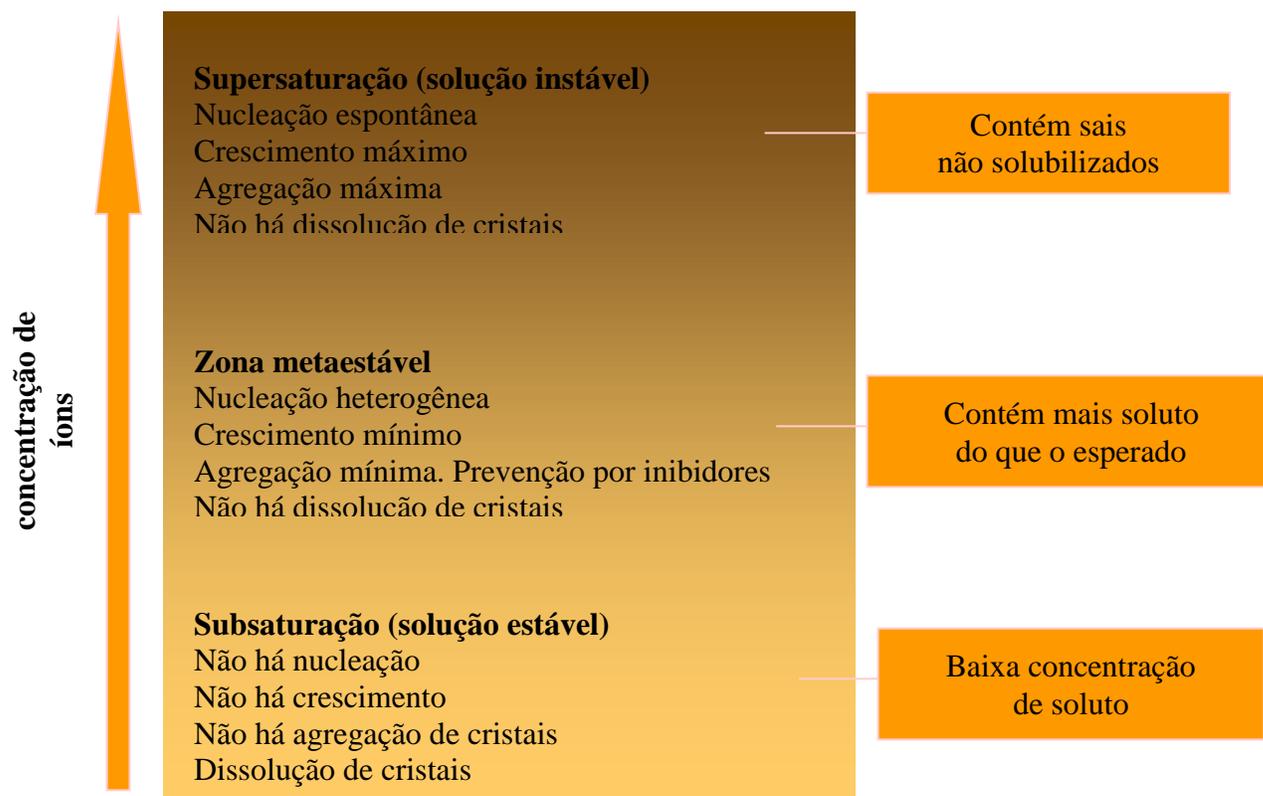
Formação de urólitos e saturação urinária

A formação dos urólitos é um processo patológico de biomineralização. Esta ocorre em duas fases diferentes, chamadas de iniciação (ou nucleação) e de crescimento. Os eventos de iniciação não são os mesmos para todos os urólitos, bem como os fatores que promovem seu crescimento podem não ser os mesmos que o iniciaram. A nucleação depende de vários fatores, dentre eles a concentração urinária dos elementos calcilogênicos, o pH urinário e a presença de inibidores ou promotores da cristalização na urina. Dentre as teorias de formação de urólitos, três são as mais importantes. Pela **teoria de cristalização** a formação do urólito está ligada ao grau de saturação da urina, em urina supersaturada os minerais se agregam espontaneamente e crescem, formando os urólitos. Esta teoria se adequa muito bem a alguns tipos de urólito, como os de urato e estruvita, colocados em zona de subsaturação urinária, estes urólitos inclusive se dissolvem. Pela teoria da **deficiência de inibidores**, a falta de inibidores promoveria a formação de concreções na urina. Os urólitos de oxalato de cálcio se ajustam razoavelmente a esta teoria, pois sua formação está ligada à presença de inibidores de sua formação como o magnésio e o citrato. A **teoria da matriz** estabelece que a presença de matriz orgânica é pré-condição para formação de urólitos, atuando como nidus sobre o qual ocorre a deposição de cristais que crescem e formam urólitos. O nidus poderia ser qualquer coisa, como um coágulo, proteína, debris celulares, etc. De acordo com os diferentes processos de formação, a nucleação do urólito pode, ainda, ser homogênea, possuindo cristais de um só tipo, ou heterogênea, que ocorre quando um urólito formado atua como nidus para outro tipo de biomineralização, sendo então recoberto por outro tipo de urólito formando concreções mistas. Uma vez formado, para continuar crescendo o urólito depende de dois fatores básicos: do grau e da duração da supersaturação da urina; da sua permanência nas vias excretoras do trato urinário (Osborne et al, 2000).

A saturação da urina é classificada em três zonas: subsaturada, metaestática e supersaturada. A urina subsaturada é uma solução estável, onde a concentração do soluto é menor que a sua solubilidade. Nessa fase, não ocorre nucleação ou crescimento, e é a fase onde ocorre a dissolução da maioria dos cálculos. Na zona metaestável, a concentração de soluto é maior que sua solubilidade, nesta pode ocorrer nucleação heterogênea e não há solubilização dos cristais mas os inibidores podem ainda atuar.. Na zona supersaturada há

excesso de sais e insolubilização dos mesmos, podendo ocorrendo nucleação homogênea espontânea. Os inibidores não atuam (Figura 1).

Figura 1.1: Esquema da saturação urinária (Osborne et al, 2000)



O pH da urina

A urina é solução complexa e meio eficiente para a eliminação de produtos de excreção do organismo. É a principal rota pela qual se eliminam produtos metabólicos (uréia e creatinina), minerais (cálcio, fósforo e magnésio), eletrólitos (sódio e potássio) e água. Desempenha papel fundamental na regulação do balanço de líquidos e no equilíbrio entre ácidos e bases. A urina é composta aproximadamente por 95% de água e 2% de uréia. Nos 3% restantes, encontram-se fosfato, sulfato, amônia, magnésio, cálcio, ácido úrico,

creatina, sódio, potássio e outros elementos. O pH urinário varia como consequência da manutenção homeostática do equilíbrio ácido-básico (DIBARTOLA, 2006). Em função disso, as características da dieta irão determinar em grande parte o pH urinário de cães e gatos. A determinação e modulação dietética do pH urinário, por sua vez, tornam-se importantes devido ao seu estreito relacionamento com as urolitíase (DAVIES, 1999; OSBORNE et al., 2000; YAMKA et al., 2006). Alimentos para gatos e cães destinados a prevenção de urólitos de estruvita devem levar à produção de urina com pH entre 6,2 e 6,4 e entre pH 5,9 e 6,1 para a dissolução deste urólito. Em relação aos urólitos de oxalato de cálcio, estes não podem ser dissolvidos na vesícula urinária, devendo as dietas de prevenção manter pH urinário entre 6,6 e 6,8 (ALLEN & KRUGER, 2000).

A redução do pH urinário foi demonstrada como prática eficaz na diminuição da incidência de formação de cristais de estruvita, sendo mais importante que a redução do magnésio da dieta (MARKWELL et al., 1998). Redução de pH, no entanto, pode não ser apropriada para o manejo de outros tipos de urólitos. Dietas que induzem pH urinário a valores inferiores a 6,29 e apresentam muito pouco magnésio podem aumentar o risco de formação de cristais de oxalato de cálcio (MARKWELL et al., 1998). É interessante notar que o magnésio tem um papel protetor, diminuindo a formação de urólitos de oxalato de cálcio (OSBORNE et al., 2000). O objetivo principal da manipulação dietética é, portanto, se alcançar equilíbrio de forma a reduzir o risco de formação destes dois tipos principais de precipitado.

Dentre os fatores que determinam o pH urinário, destaca-se a composição mineral da dieta (KIENZLE & SCHUHKNECHT, 1991; ZENTEK & SCHULZ, 2004). O efeito do alimento sobre o pH urinário é o efeito líquido de seus nutrientes e dos ácidos derivados dos mesmos (ALLEN & KRUGER, 2000). A maior contribuição de ácidos da dieta é dada pela oxidação de aminoácidos sulfurados e pelo balanço de ânions e cátions metabolizáveis (MARKWELL et al., 1998). Sais minerais produzem efeito variável sobre o pH urinário, pois são fontes potenciais de ácido ou base. Os óxidos e carbonatos são alcalinizantes enquanto cloretos, fosfatos e sulfatos produzem efeito acidificante (ALLEN & KRUGER, 2000).

O pH urinário apresenta, ainda, variação circadiana devido a influência de vários fatores como composição do alimento, horário da alimentação e volume consumido

(BUFFINGTON & CHEW, 1996). Sabe-se que a alimentação *ad libitum* resulta em onda alcalina pós-prandial de menor magnitude quando comparada à alimentação sob a forma de refeições diárias menos frequentes. Em consequência disso, a interpretação de apenas um valor de pH, especialmente quando não se leva em consideração o momento da alimentação e o tipo de alimento consumido, fica bastante duvidosa (ALLEN & KRUGER, 2000).

Tendo em vista a grande influência do pH urinário na prevenção da formação de urólitos, recentemente têm surgido interesse no desenvolvimento de métodos de predição do pH da urina através da composição de macronutrientes e aminoácidos, ou, mais especificamente, composição cátion-aniônica do alimento (KIENZLE et al., 1991; ZENTEK & SCHULZ, 2004). Um método prático para se prever o efeito de um alimento sobre o pH urinário é pelo do cálculo do excesso de base (EB). Já foi extensamente demonstrado que os cátions e ânions contidos no alimento apresentam alta correlação com o pH urinário em gatos (KIENZLE & WILMS-EILERS, 1994; MARKWELL, 1998; WAGNER et al., 2006; YAMKA et al., 2006) e em cães (ZENTEK et al., 1995). Por este cálculo podem-se descrever inúmeros efeitos importantes do alimento sobre o balanço ácido-básico orgânico. O EB é calculado a partir das concentrações dos compostos ácidos e alcalinos do alimento, sendo expresso em mEq/Kg de matéria seca (MS) (ALLEN & KRUGER, 2000). Seu cálculo pode ser realizado, pela fórmula:

$$\text{EB (mEq/kg MS)} = (49,9 \times \text{Ca}^*) + (82,3 \times \text{Mg}) + (43,5 \times \text{Na}) + (25,6 \times \text{K}) - (64,6 \times \text{P}) - (62,4 \times \text{S}) - (28,2 \times \text{Cl})$$

* concentração dos elementos em g/kg de MS

De posse dos valores do EB, o pH urinário produzido mediante consumo do alimento em questão pode ser estimado pela fórmula

$$\text{Gatos - pH} = 6,269 + (0,0036 \times \text{EB}) + (0,000003 \times \text{EB}^2)$$

$$\text{Cães - pH} = 5,985 + 0,0044 \times \text{EB} - 0,000003 \times \text{EB}^2$$

2. CÃES

2.1 Urólitos de Estruvita

O tipo de mineral mais comumente encontrado nos urólitos dos cães é o fosfato de amônio magnésiano hexahidratado ou estruvita. Este urólito pode ocorrer em cães de qualquer idade, incluindo os menores de um ano. As fêmeas são mais acometidas que os machos (Markwell e Stevenson, 2000). Os urólitos de estruvita podem ocorrer em qualquer raça. No entanto, os mais afetados incluem Schnauzers Miniatura, Poodles Miniaturas, Bichon Frises e Cocker Spaniels. A alta prevalência nas duas primeiras raças citadas sugere uma predisposição familiar (Grauer, 2003).

Etiopatogenia

A urina deve estar supersaturada com estruvita para que haja a formação de cristal homogêneo. Na maioria dos casos de estruvita nos cães, o fator chave que promove a supersaturação da urina com os íons formadores de estruvita são as infecções bacterianas (Markwell e Stevenson, 2000). Em cistites causadas por bactérias produtoras de uréase (especialmente *Staphylococcus*, *Proteus ssp* e ureaplasmas), se a urina possuir concentração de uréia adequada, a combinação única de amônio (NH_4^+) e carbonato (CO_3^{2-}) pela elevação concomitante nas concentrações de ambos em um ambiente alcalino, proporcionados pela infecção bacteriana, pode levar a precipitação de minerais. Essas condições favorecem a formação de urólitos de estruvita ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), cálcio apatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] e carbonato-apatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$] (Osborne et al, 1989).

A urease produzida pelas bactérias hidrolisa a uréia, formando duas moléculas de amônia e uma de dióxido de carbono. A amônia reage espontaneamente com a água, formando íon amônio, que alcaliniza a urina pela redução na concentração de hidrogênio. O ambiente alcalino favorece a perda de prótons do H_2PO_4 , aumentando a concentração de fosfato necessária para a formação do fosfato de estruvita e de cálcio. O dióxido de carbono se combina com a água formando o ácido carbônico, que logo se dissocia produzindo aumento de bicarbonato. Em ambiente apropriado, marcadamente alcalino, o carbonato

pode substituir o fosfato, produzindo carbonato de apatita. Além disso, os íons de amônio recentemente formados estão disponíveis para a formação do fosfato triplo magnésiano (Markwell e Stevenson, 2000). A Figura 2 apresenta esquema da formação de estruvita e cálcio apatita a partir de infecção da vesícula urinária. A recidiva dos urólitos de estruvita pode ocorrer caso haja falha na remoção total dos cálculos durante o procedimento cirúrgico ou descontrole da infecção urinária por bactérias produtoras de urease (Osborne et al, 2000).

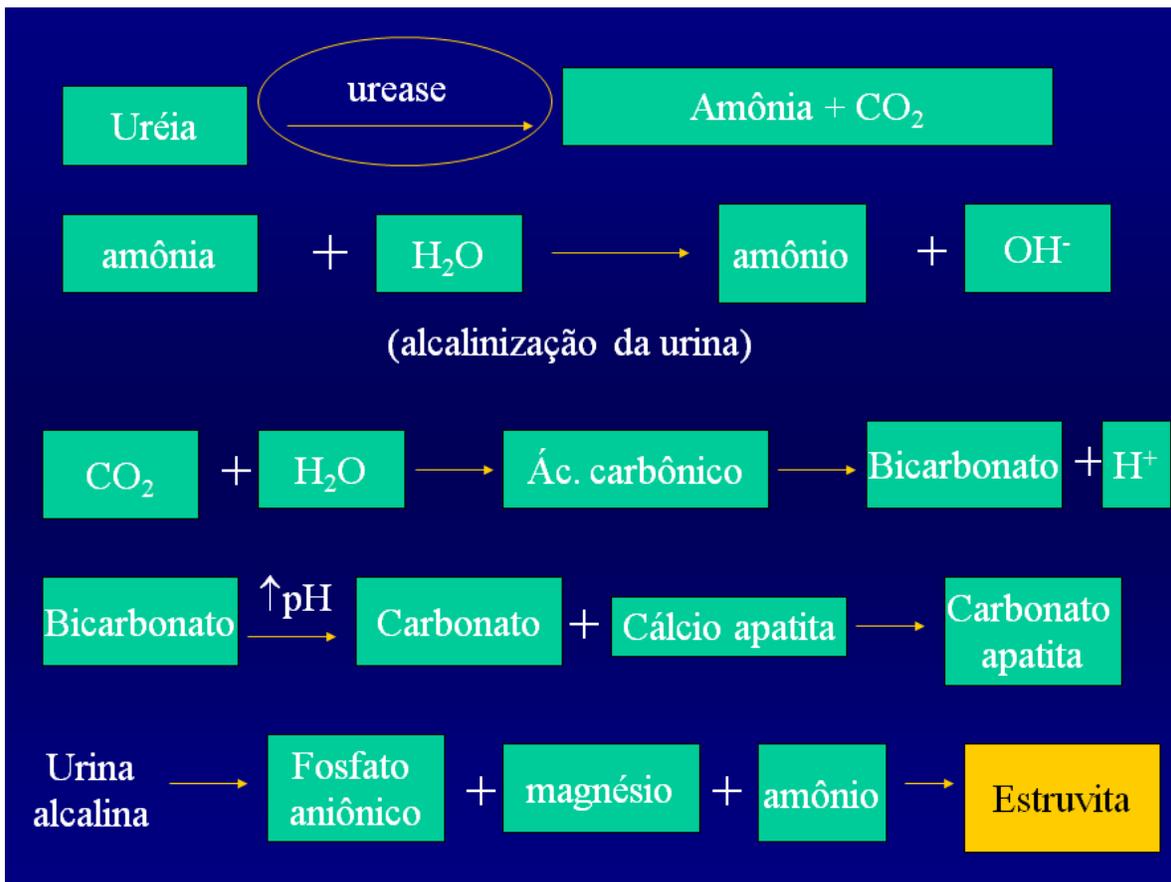


Figura 2: esquema de formação dos urólitos de estruvita e carbonato apatita.

Em alguns cães, a urease microbiana não está envolvida na formação de urólitos de estruvita. Fatores alimentares e metabólicos podem estar associados à formação destes cálculos (Osborne et al, 1989). Esses pacientes apresentam urina alcalina, mas sem bactérias identificáveis e também não contém quantidades de urease detectáveis. A

composição química na maioria dos urólitos é 100% de estruvita, enquanto que nos cálculos induzidos por infecção bacteriana, normalmente há a associação da estruvita com o cálcio apatita ou carbonato apatita (Osborne et al, 2000).

Tratamento

O objetivo do tratamento dos cães com urolitíase por estruvita é a produção de urina subsaturada com estruvita. Nos cães que apresentam infecção bacteriana, é improvável que somente a dieta consiga este objetivo, a infecção deve ser controlada também, necessitando o paciente da combinação de dieta e tratamento antimicrobiano (Markwell e Stevenson, 2000). O antibiótico deve ser selecionado de acordo com o resultado da urocultura e antibiograma e deve ser administrado durante todo o período de dissolução do cálculo, pois pode haver bactérias viáveis no interior do calculo que serão liberadas com o decorrer do tratamento (Grauer, 2000).

A meta do tratamento alimentar é a redução do pH e da concentração urinária de uréia, fósforo e magnésio. O substrato para as bactérias produtoras de urease é a uréia. Esta em sua maioria se origina da proteína da dieta. A hiperamonúria e alcalúria originadas da uréase bacteriana também dependem da proteína ingerida. Assim, deve-se fornecer alimento sem excesso de proteína (< 25% de proteína bruta). O mais importante, no entanto é a indução pelo alimento de urina com pH ácido, no intervalo 6,0 a 6,2. Isto é conseguido com dietas com equilíbrio de ânions (Cl, P e S) sobre os cátions (Ca, Mg, K e Na), tendo EB próximo do neutro.

Prevenção

O fator mais importante na prevenção da recidiva de cálculos de estruvita induzidos por infecção é a eliminação ou controle da infecção. Se a infecção for a causa, a dieta não foi o problema e não deve ser incriminada. Os urólitos estéreis apresentam grande tendência à recidiva, sendo originados pela condição da urina que é consequente, por sua vez, à dieta do animal. Nesta condição, portanto, a dieta é o ponto chave na terapia e prevenção.

2.2 Urólitos de oxalato de cálcio

A prevalência dos urólitos de oxalato de cálcio (CaOx) em cães tem aumentado substancialmente nos últimos 20 anos (Stevenson et al, 2004). Estes podem ocorrer em cães de várias idades, são mais comuns em machos do que em fêmeas e as raças descritas de maior risco incluem os Cairn terriers, Lulus da Pomerânia, Bichon Frises, Schnauzers Miniatura e os Lhasa Apsos (Ling et al, 1998).

Etiopatogenia

A compreensão da etiopatogenia do urólito de oxalato de cálcio é menos clara do que a da estruvita. Da mesma forma, o papel da dieta em sua formação é relativo e menos pronunciado que o da estruvita. Alimentos que promovem hipercalciúria e hiperoxalúria representam fator de risco para a formação de urólitos de CaOx, sendo quase óbvio ter como estratégia terapêutica diminuir esses compostos na dieta. No entanto, a redução de apenas uma das substâncias aumenta a viabilidade da outra ser absorvida no intestino com subsequente excreção urinária (Osborne et al, 2000). Em seres humanos, os componentes alimentares que provavelmente influenciam na formação de cálculos de CaOx são o cálcio, oxalato, sódio, potássio e o teor de proteína animal (Stevenson et al, 2004). Para cães, no entanto, não está claro o papel da proteína neste processo. Os fatores de risco para urólitos de CaOx listados por Osborne et al. (2000) encontram-se no Quadro 1:

Quadro 1: fatores de risco para formação de urólitos de oxalato de cálcio (Osborne, et al., 2000)

<i>Dieta</i>	<i>Urina</i>	<i>Metabólico</i>	<i>Drogas</i>
Potencial acidificante	Hipercalcúria	Acidose metabólica crônica	Acidificantes urinários
Alta quantidade de proteína	Hiperoxalúria	Machos	Furosemida
Alta quantidade de sódio	Hipocitratúria(?)	Raças	Glicocorticóides
Alta quantidade de cálcio	Hipomagnesúria(?)	Schnauzers miniaturas	Cloreto de sódio
Restrição excessiva de cálcio	Hiperuricúria(?)	Poodles	Vitamina D
Baixa umidade	Aumento dos promotores de cristais	Lhasa apsos	Ácido ascórbico
Restrição excessiva de fósforo	Diminuição dos inibidores de cristais	Yorkshires terriers	
Quantidade excessiva de magnésio	Concentração da urina	Shih Tzus	
Restrição excessiva de magnésio	Retenção urinária	Bichon Frises	
Quantidade excessiva de vitamina D		Mais velhos	
Quantidade excessiva de vitamina C		Hipercalcemia	
Piridoxina deficiente?		Excesso de cortisol	
Alta quantidade de oxalato		Hipofosfatemia	
		Hiperoxalemia(?)	
		Osteólise(?)	

Lekcharoensuk et al. (2002a, b) realizaram dois estudos epidemiológicos com objetivo de identificar fatores de risco da dieta para formação de CaOx. O primeiro estudo envolveu rações úmidas, foram utilizados 117 cães que desenvolveram cálculos de CaOx e 174 cães sadios. Verificaram que dietas úmidas com altas concentrações de proteína, gordura, cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, cloro e umidade estavam relacionadas com risco menor de formação de urólitos de CaOx e que as dietas com alta concentração de carboidratos estavam relacionadas com maior risco de formação (Lekcharoensuk et al, 2002a). No outro estudo, foram utilizados 600 cães com urólitos de CaOx e 898 sadios e que ingeriam rações secas. Os cães com urólitos de CaOx ingeriam dietas com menos

proteína, cálcio, fósforo, sódio, ou potássio e com mais carboidratos e fibras (Lekcharoensuk et al, 2002b). Desta forma os resultados não foram consistentes entre estudos e as limitações de seu desenvolvimento (questionário de proprietários e composição dos alimentos informada pelos fabricantes) tornam os resultados questionáveis.

Hiper calciúria parece ocorrer em cães com CaOx, assim como nos seres humanos. A hiper calciúria normocalcêmica resulta tanto da hiper absorção intestinal de cálcio (chamada de hiper calciúria absor tiva) como da diminuição de reabsorção tubular de cálcio (chamada de hiper calciúria por perda renal). Em contraste, a hiper calciúria hiper calcêmica resulta na filtração glomerular aumentada de cálcio, ultrapassando o limiar de reabsorção tubular (chamada de hiper calciúria reabsor tiva pelo excesso de reabsorção óssea) (Osborne et al, 1989). Nos cães com CaOx, a hiper calciúria normocalcêmica é mais comum e a hiper calciúria absor tiva é mais comum que a hiper calciúria por perda renal. Nela, ocorre diminuição do paratormônio e concentração urinária normal de cálcio no jejum e aumento da mesma no pós-prandial (Osborne et al, 1989).

Em seres humanos, a hiper oxalúria resulta de anormalidades com síntese excessiva de oxalato (hiper oxalúria primária), excesso de consumo de oxalato ou seus precursores, deficiência de piridoxina e desordens associadas à absorção de gorduras. Porém, em cães, a hiper oxalúria não foi observada (Osborne et al, 2000). Desta forma, percebe-se que fatores individuais no metabolismo de cálcio e oxalato parecem ser mais importantes que a dieta em relação à formação de urólitos de oxalato de cálcio, mas este ainda necessita de mais estudos.

Tratamento e Prevenção

Atualmente não se dispõe de dados que demonstrem a dissolução dos urólitos de CaOx in vivo. O tratamento dos casos clínicos se apóiam na intervenção cirúrgica, seguida por alterações alimentares para reduzir o risco de recidiva da formação dos cálculos (Markwell e Stevenson, 2002). Acredita-se que a dieta indicada para pacientes que apresentaram cálculos de oxalato deve ser reduzida em cálcio, oxalato, sódio e proteína. O sódio e a proteína parecem aumentar a excreção de cálcio, além de diminuir a excreção de citrato. Estes efeitos, no entanto são questionáveis e podem ser decorrentes de alterações no pH da urina, nem sempre considerados consistentemente nos estudos. Adicionalmente, a

dieta deve conter quantidades adequadas (não muito altas nem muito baixas) de fósforo e magnésio, proporcionar produção de pH urinário entre 6,6 e 6,8, não ser suplementada com vitamina C (em seu metabolismo gera oxalato), ter teor adequado de vitamina D (sem excesso que leva a exagerada absorção de Ca) e deve ser suplementada com citrato, pois este forma sais solúveis com o cálcio na urina, prevenindo a formação de CaOx.

Em seres humanos, os diuréticos tiazidas são utilizados na prevenção da formação de urólitos de CaOx, pois ele diminui a excreção de cálcio. Lulich e colaboradores (2001) avaliaram a administração da hidroclortiazida oral, associada ou não com dieta para prevenção de CaOx (baixo cálcio e baixa proteína), empregando cães que já haviam apresentado urólitos de CaOx. Os cães que consumiram a dieta de prevenção apresentaram cálcio e ácido oxálico urinário significativamente menores em relação à dieta de manutenção, sendo as excreções destas substâncias ainda mais reduzidas mediante ingestão de hidroclortiazida. No entanto, os autores recomendam mais estudos em relação aos efeitos do uso prolongado dessa droga.

Foi verificado que cães formadores de CaOx tinham a supersaturação urinária relativa do oxalato de cálcio e as concentrações urinárias de cálcio e de oxalato significativamente maiores que os não formadores. Após duas semanas de administração de dieta para prevenção deste urólito (menores teores de proteína, potássio, cálcio, magnésio e fósforo e maior sódio), tanto cães formadores de CaOx como não demonstraram diminuição significativa na supersaturação urinária relativa do oxalato de cálcio e na concentração de cálcio e oxalato na urina, demonstrando que a dieta pode ter um papel preventivo de sua formação Stevenson et al. (2004).

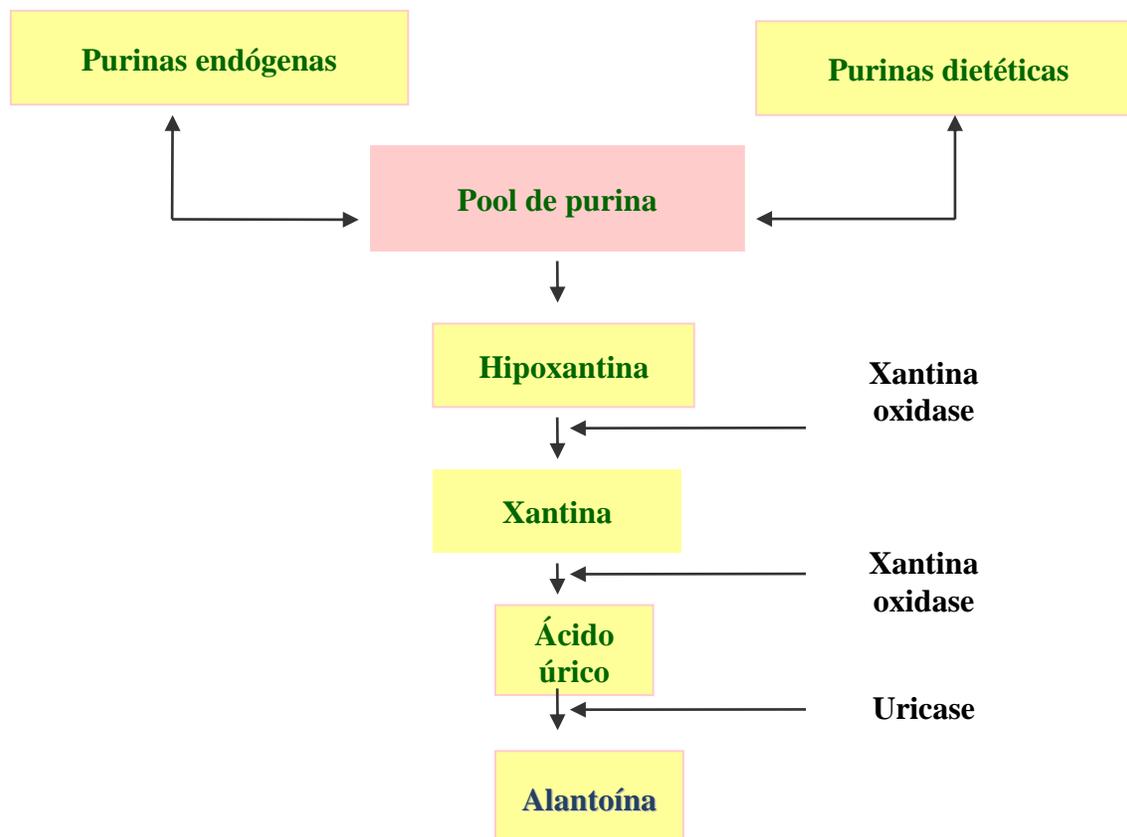
2.3 Urólitos de urato (purina)

Os urólitos de purina são compostos principalmente de urato de amônio, urato de sódio, urato de cálcio, ácido úrico e xantina e afetam mais os machos do que as fêmeas (Osborne et al, 2000). Estes têm forte influência de raça, acometendo mais Dálmatas, Bulldog ingleses, Schnauzers Miniatura, Yorkshire Terriers e Shih Tzus (Bartges et al, 1994). Além da predisposição destas raças, cães com **hunts portossitêmicos** têm maiores chances de desenvolverem estes urólitos.

Etiopatogenia

As purinas são compostas por três grupos: oxipurinas (hipoxantina, xantina e ácido úrico), aminopurinas (adenina e guanina) e metilpurinas (cafeína, teofilina e teobromina). Esses compostos ocorrem no organismo por síntese a partir de compostos não purínicos ou por reutilização (Figura 2; Sorenson e Ling, 1994a).

Figura 3: diagrama da degradação da purina no cão (Sorenson e Ling, 1994a).



O ácido úrico é um dos vários produtos do metabolismo das purinas. A guanina é transaminada em xantina pela ação da guanase. A xantina, por sua vez, é oxidada via xantina oxidase a ácido úrico. A adenina é transaminada a hipoxantina pela ação da adenase e a hipoxantina é oxidada a xantina e então para ácido úrico pela ação da xantina oxidase. O ácido úrico, por sua vez, é convertido a alantoína pela ação da uricase no fígado (Sorenson e Ling, 1994a).

Os dálmatas detêm um defeito genético que resulta numa excreção urinária aumentada de ácido úrico, predispondo-os a formação de cálculos de urato (Sorenson e Ling, 1993b). A habilidade dos dálmatas em oxidar o ácido úrico em alantoína é intermediária entre o ser humano e os outros cães. O fígado dos dálmatas não oxida completamente o ácido úrico disponível, mesmo possuindo quantidades suficientes de uricase (Osborne, 2000). Além disso, a reabsorção tubular renal de ácido úrico nesses animais é menor que nas outras raças (Sorenson e Ling, 1994a). A causa exata da formação dos cálculos de uratos não é conhecida, sendo multifatorial, pois nem todos os dálmatas desenvolvem cálculos, mesmo apresentando altas quantidades deste sal na urina (Sorenson e Ling, 1993b).

Elevada incidência de uratos de amônio tem sido observada em cães com *shunts* portossistêmicos. A comunicação direta entre a veia porta e a circulação sistêmica desvia o sangue que iria para o fígado, causando atrofia e disfunção hepática. Esta disfunção está associada à redução na conversão do ácido úrico em alantoína e amônia em ureia, que acabem sendo mais excretados na urina (Osborne, 1989).

Tratamento

A dissolução dos cálculos de urato no cão requer a combinação de diurese, baixa proteína dietética, alcalinização da urina e administração de alopurinol para diminuir a concentração de íons urato e amônio na urina (Sorenson e Ling, 1993b). O consumo de dieta que promova produção de pH alcalino e com restrição de purinas resultou em diminuições significativas na excreção urinária de ácido úrico e de amônio em cães saudáveis e cães que formaram urólitos de urato (Osborne et al, 2000). A manutenção da baixa densidade urinária é recomendada para o tratamento de todos os tipos de urólitos e é importante na dissolução dos urólitos de urato devido à diminuição da sua saturação na

urina. A baixa densidade urinária pode ser gerada pelo estímulo do consumo de água, sendo a meta atingir e manter a densidade abaixo de 1,020 g/mL (Sorenson e Ling, 1993b).

A alcalinização da urina é importante pois a solubilidade da maioria das purinas, principalmente do urato de amônio, é marcadamente diminuída em pH ácido. Agentes como o bicarbonato de sódio e o citrato de potássio podem ser administrados se o pH urinário for menor que 7,0 (Sorenson e Ling, 1993b). O EB do alimento deve ser superior a 300mEq/kg de matéria seca, com predomínio de cátions no alimento.

O alopurinol é isômero da hipoxantina e inibidor da xantina oxidase, enzima responsável pela conversão das oxipurinas (hipoxantina e xantina) em ácido úrico. Esta droga promove diminuição da concentração de ácido úrico na urina (Ling et al, 1991). No entanto, ela pode aumentar a excreção urinária de xantina (Figura 3), o que pode gerar urólitos desta substância. Portanto, para minimizar a formação da xantina, o alopurinol deve ser administrado somente a animais que estão consumindo dietas restritas em purinas (Osborne, 2000). Não é recomendada a medicação com alopurinol nos cães com shunt portossistêmico, pois a biotransformação dessa droga requer função hepática adequada.

Prevenção

A incidência de recidiva dos cálculos de urato é alta, sendo recomendada a terapia profilática. As medidas de prevenção envolvem as mesmas estratégias usadas na dissolução dos cálculos de urato. Dietas com restrição de purinas e que promovem alcalinização da urina são a primeira escolha. Carne magra, peixes, leveduras e órgãos glandulares contêm alta quantidade de purina, enquanto proteínas de origem vegetal tendem a ter menos quantidades do composto (Sorenson e Ling, 1993b). Se a cristalúria ou hiperuricúria persistirem, pode ser necessária associar agentes alcalinizantes. Se este procedimento falhar, baixas doses de alopurinol (10-20mg/kg/dia) podem ser administradas preventivamente (Osborne et al, 2000). Porém, a administração de alopurinol deve ser freqüentemente monitorada, especialmente em relação à formação de urólitos de xantina. O sucesso no manejo da excreção de ácido úrico resulta no balanço entre a excreção urinária de ácido úrico e xantina, para que nenhum componente seja excretado em quantidade excedente à sua solubilidade (Ling et al, 1991).

2.4 Urólitos de cistina

Os urólitos de cistina representam de 2,0% a 3,3% dos urólitos de cães analisados nos Estados Unidos. Machos são mais acometidos e os Bulldogs ingleses apresentam maior predisposição ao desenvolvimento desse tipo de urólito.

Etiopatogenia

A cistinúria é desordem hereditária no transporte renal, caracterizada por diminuição da reabsorção com maior excreção urinária de cistina, um aminoácido sulfurado não essencial composto de duas moléculas de cisteína. Juntamente com a cistina, em alguns cães pode ocorrer a excreção excessiva dos aminoácidos dibásicos arginina, lisina e ornitina (Sanderson et al, 2001). O lobo guará (*Chrysocyon brachyurus*) é particularmente acometido por urolitos de cistina, possivelmente como resultado de desordem de caráter genético no transporte renal de cistina e aminoácidos dibásicos (BOVÉE, et al., 1981)

A cistina está normalmente presente em baixas concentrações no plasma, sendo livremente filtrada no glomérulo. Está é posteriormente reabsorvida de forma ativa nos túbulos proximais. Diferente dos cães normais, os cães cistinúricos reabsorvem muito pouca cistina do filtrado glomerular (Osborne et al, 2000). A solubilidade da cistina na urina é muito baixa e a elevação de sua concentração favorece a formação de cristais e cálculos (Sanderson et al, 2001). Nem todos os animais que apresentam cistinúria desenvolvem urólitos. O mecanismo exato da formação dos urólitos de cistina é ainda desconhecido, em cães sugere-se que a excreção aumentada deste aminoácido seja fator predisponente e não causal.

Sanderson et al. (2001) avaliaram cinco cães cistinúricos que apresentavam deficiência de carnitina e de taurina. Todos os cães apresentavam baixa taurina plasmática, mas não apresentaram aumento na excreção de taurina na urina. Em relação à carnitina, três cães apresentaram baixa concentração plasmática de carnitina e excreção urinária aumentada do metabólito. A deficiência de taurina pode ser explicada pelo fato da cistina ser precursor de sua síntese. No estudo, os autores sugerem a suplementação de carnitina e taurina em cães cistinúricos.

Tratamento

A redução da proteína dietética tem o potencial de reduzir a formação dos urólitos de cistina. Com a diminuição da ingestão de metionina, um precursor da cistina, e da própria cistina ocorre a diminuição da excreção do aminoácido. Outro efeito da baixa ingestão proteica seria redução na concentração medular de uréia e conseqüente diminuição na densidade urinária (Osborne et al, 1989). Em cães, a solubilidade da cistina em pH urinário de 7,8 é duas vezes maior do que em pH 5,0. Portanto, se não ocorrer dissolução dos urólitos em cães cujo pH urinário não se tornou suficientemente alcalino devido à dieta, deve-se administrar agentes alcalinizantes (citrato de potássio ou bicarbonato de sódio) por via oral, para manter o pH urinário em torno de 7,5 (Osborne et al, 2000). Durante a formulação do alimento, o EB deve ser mantido acima de 350mEa/kg.

As drogas que contém tiol D-penicilamina e N-(2-mercaptopropionil)-glicina se combinam com a cistina, formando compostos muito mais solúveis que a cistina livre, sendo eliminados na urina. No entanto, muitos efeitos colaterais têm sido associados ao uso dessas drogas, principalmente a D-penicilamina e, portanto, devem ser utilizados com cautela (Osborne et al, 2000).

3. GATOS

A abordagem das doenças que acometem o trato urinário inferior dos felinos é particular, pois estes animais apresentam entidade mórbida específica, a cistite idiopática que representa mais de 50% dos casos de hematúria, strangúria, polaciúria e urinação em locais inapropriados. Na cistite intersticial idiopática estes sinais costumam ser autolimitantes (3 a 7 dias) e recorrentes. Etiologia para a inflamação da bexiga ainda não foi demonstrada. Estudos indicam que para estes animais, especialmente em função da elevada incidência de recidivas, a utilização de ração úmida é indicada (Bartges e Kirk, 2012). Gatos com cistite idiopática que receberam ração úmida tiveram recidiva de 11%, em comparação 39% em gatos alimentados com ração seca (Markwell, et al., 1999).

Gatos também formam plugs uretrais, composto por pelo menos 45 a 50% de matriz proteica e quantidades variáveis de cristais (podendo não ter cristais, ser apenas matriz proteica; Osborne, et al., 2003). Plugs representam ao redor de 20% dos gatos machos com obstrução ao fluxo de urina, não há relatos de sua formação em fêmeas. Estruvita costuma ser o cristal mais presente em associação aos plugs, embora outros também possam estar presentes. Quando um cristal se associa, a ração e manejo devem seguir também a abordagem específica para aquele cristal em especial. Os componentes da matriz que podem ser importantes na formação dos plugs incluem a mucoproteína de Tamm-Hosfall, proteína séricas, debris celulares e partículas semelhantes a vírus. O manejo das obstruções uretrais por plugs de matriz+cristais inclui a desobstrução da uretra e a modificação da composição da urina. Aumento de volume urinária, restrição de fósforo e acidificação da urina são as recomendações gerais. Apesar de sua associação à

complicações, uretrotomia perineal pode ser recomendada em gatos com recidiva do problema.

Infecção, inflamação, cistite intersticial idiopática, cristalúria e urólitose também se inter-relacionam como causa de obstrução uretral, como proposto na Figura 4.

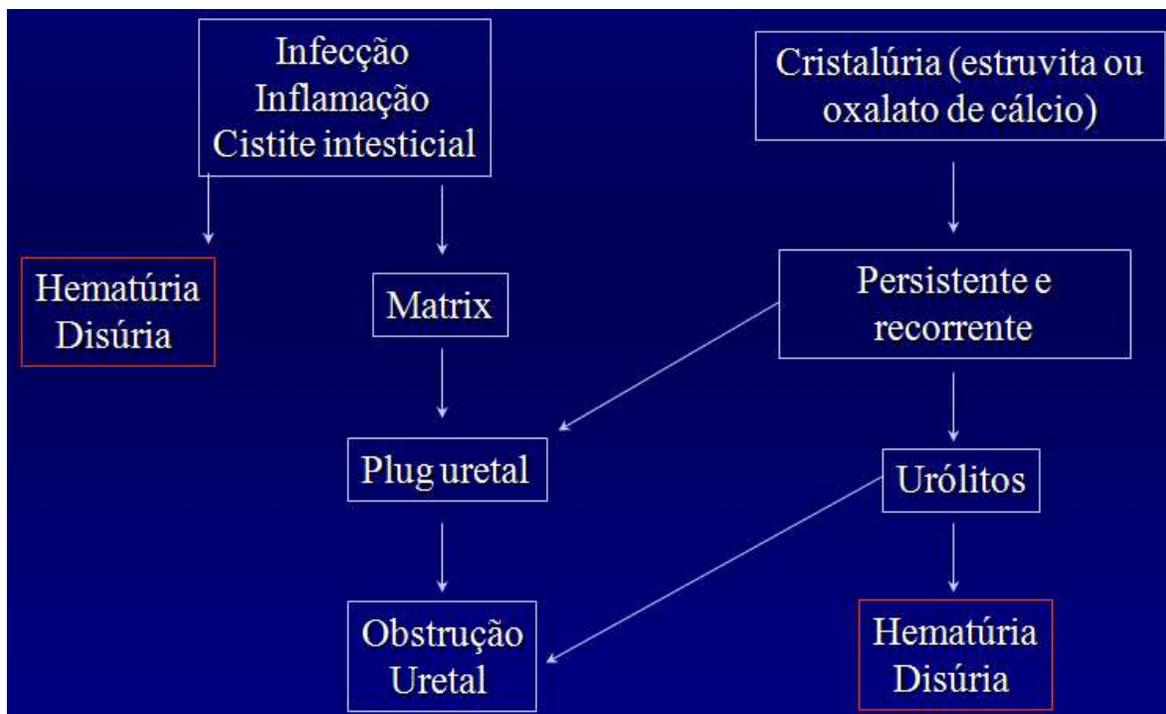


Figura 4. Relação entre infecção, inflamação, cistite idiopática, cristalúria e urolitíase na obstrução uretral, hematúria e disúria em felinos.

Em presença de sintomas do trato urinário, as seguintes considerações etiológicas e exames complementares poderiam ser considerados em felinos (Figura 5).

Achado clínico	Suspeita clínica	Exames subsidiários
Hematúria com disúria	urolitíase, plug doença idiopática	urinálise*, radiografia* urocultura, cistografia com duplo contraste, bioquímica sérica, ultrassonografia e cistoscopia
Hematúria sem disúria	hemorragia renal ou do trato urinário in- ferior, coagulopatia secundária a cateter ou cistocentese	urinálise*, radiografia* hemograma*, testes de coagu- lação*, urografia intravenosa contagem de plaquetas, cistoscopia
Obstrução uretral	plugs uretrais urólitos	urinálise*, urocultura*, radio- grafia*, ureia e creatinina séricas*, K*, uretrocistografia, ultrassonografia, perfil bioquímico

Figura 5: Possíveis suspeitas clínicas e exames subsidiários em felinos com hematúria, disúria ou obstrução uretral.

A dieta contribui para a causa, manejo e prevenção de recorrência de algumas causas de DTUIF. Particularmente cristais e urólitos são sensíveis à dieta e o que foi comentado para cães se aplica para felinos quanto a estes dos minerais. Na década de 80, nos Estados Unidos 80% dos urólitos eram de estruvita. Esta situação mudou e em 2007 incidência similar dos dois urólitos foi registrada (Forrestier, et al., 2007).

Para que os urólitos de estruvita se formem, a urina deve estar supersaturada com íons de magnésio, amônio e fosfato e o pH urinário, em média, deve estar acima de 6,5. Em gatos, os urólitos de estruvita estéreis ocorrem com mais frequência do que os induzidos por infecção (Houston et al, 2004). Infecção do trato urinário representa apenas de 1% a 8%

dos casos de DTUIF. Em função desta formação de urólitos estéreis de estruvita ser em grande parte atribuída à dieta, fabricantes tem tomado cuidado em produzir alimentos acidificados e com pouco magnésio. Como pH ácido promove aumento da excreção de oxalato e de cálcio e redução da de citrato (protetor da formação de oxalato de cálcio) e o magnésio apresenta papel protetor na formação de oxalato de cálcio, estas medidas podem ter sido responsáveis pelo aumento proporcional de urólitos de oxalato de cálcio verificada nos últimos anos. Desta forma, tem que se buscar um equilíbrio no alimento, de modo a se reduzir tanto a saturação urinária de estruvita como de oxalato de cálcio, os dois principais urólitos de felinos.

Fatores dietéticos relacionados

1. Água

A porcentagem de água nas rações para gatos varia, geralmente as dietas secas contém menos de 10% de umidade enquanto as dietas enlatadas possuem mais de 70% de água. A quantidade de água bebida no bebedouro aumenta se a umidade da dieta diminui, porém os gatos que se alimentam de dietas secas normalmente ingerem menos água no total do que os alimentados com dietas úmidas (Allen e Kruger, 2000). Para que os gatos apresentem aumentos significativos na ingestão diária de água e na produção de urina, com diminuição de sua densidade específica, seus alimentos devem ter uma relação de 3 partes de água para cada 1 parte de matéria seca. Isto só é conseguido em rações úmidas. Adicionar água da ração seca (molhar a ração) também não funciona e não resulta em aumento da diurese (Carciofi et al., 2005). O aumento no volume urinário diminui a concentração de solutos, sendo medida profilática óbvia para a DTUIF. Além disso, o aumento no volume urinário pode aumentar a frequência de micções, o que elimina os cristalóides e cristais do trato urinário, reduzindo o potencial de crescimento dos mesmos (Markwell et al, 1998).

2. pH urinário

O pH urinário é muito mais importante na formação dos urólitos de estruvita do que a quantidade de fósforo ou magnésio da dieta. As mudanças no pH têm

proporcionalmente efeito muito maior na mudança do produto da atividade da estruvita (atividade do soluto é a concentração do cristalóide que está livre para reagir com outros solutos na solução, determinante na formação do cristal) do que a mudança na concentração de um ou mais cristalóides que compõe a estruvita. A redução no pH urinário através da manipulação da dieta é, portanto o meio mais confiável para criar urina subsaturada com estruvita. Sob pH adequado, a cristalização e o crescimento do urólito não ocorrerão e o material se dissolverá (Markwell et al, 1998). Como dito anteriormente, o principal determinante do pH urinário é o equilíbrio entre cátions e ânions do alimento, que deve ser adequadamente balanceado pelo nutricionista de modo a se atingir urina com pH adequado, nem alcalino nem excessivamente ácido.

4. CONSIDERAÇÕES NUTRICIONAIS

Fatores nutricionais chaves na prevenção e terapia médica das urolitíases:

Estruvita (e plugs uretrais para gatos)

- estimular ingestão de água (usar alimento úmido – enlatado ou pounce)
- evitar excesso de proteína no alimento (inferior a 45% na matéria seca; pouco importante!)
- evitar alimentos com excesso de matéria mineral (<7,5%) e fibra bruta (<3%)
- evitar excesso de fósforo: dissolução 0,5 a 0,8%; prevenção 0,5 a 0,9% (pouco importante)
- evitar excesso de magnésio (não mais de 0,17% nos alimentos comerciais)
- usar alimentos que mantenham pH urinário ácido
dissolução pH 5,9 a 6,1; prevenção pH entre 6,2 e 6,8

Oxalato de cálcio

- estimular ingestão de água
- evitar excesso de proteína no alimento (inferior a 45% na matéria seca; pouco importante)
- evitar alimentos com excesso de matéria mineral (<7,5%) e fibra bruta (<3%)
- alimento suplementado com sódio para diurese (Pode causar aumento da excreção renal de Ca, mas isto é pouco importante para gatos)
- evitar alimentos com excesso de cálcio (0,6 a 0,9%; pouco importante)
- evitar deficiência ou excesso de magnésio (não mais de 0,17%)
- usar alimentos que mantenham pH urinário médio (pH 6,6 a 6,8)

Referencias

- AAFCO - ASSOCIATION OF AMERICAN FEED CONTROL OFFICIAL. **Official publication 2003**. Association Of American Feed Control Officials, 2003.
- BARGES, J; KIRK C. Nutritional management of lower urinary tract disease. In: FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. Applied Veterinary Clinical Nutrition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. ed. 1. P.269-287.
- Bartges, J. W.; Osborne, C. A.; Lulich, J. P.; Unger, L. K.; Koehler, L. A.; Bird, K. A.; Clinton, C. W.; Davenport, M. P. Prevalence of cystine and urate uroliths in bulldogs and urate uroliths in dalmatians. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 204, n.12, p. 1914-1918, 2000.
- BOVÉE, K. C. et al. Cystinuria in the maned wolf of south america. *Science*, n. 212, p. 919-920, 1981
- 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.
- CARCIOFI, A.C.; BAZZOLI, R.S.; ZANNI, A. Influence of water content and the digestibility of pet foods on the water balance of cats. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**. v. 42, n. 6, p. 429-434, 2005.
- GRAUER, G.F. Urinary tract disorders. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Small animal internal medicine. Missouri: Mosby, 2003. ed. 3, p. 568-659.
- Houston, D. M.; Rinkardt, N. E.; Hilton, J. Evaluation of the efficacy of a commercial diet in the dissolution of feline struvite bladder uroliths. *Veterinary Therapeutics*, v. 5, n. 3, p. 187-201, 2004.

- KRUGER, J. M.; ALLEN, T. A. Feline lower urinary tract disease. In: HAND, M.S.; TATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L.; ROUDEBUSH, P. Small animal clinical nutrition. Missouri: Mark Morris Institute, 2000. ed. 4, p.689-724.
- Lekcharoensuk, C.; Osborne, C. A.; Lulich, J. P.; Pusoonthornthum, R.; Kirk, C. A.; Ulrich, L. K.; Koehler, L. A.; Carpenter, K. A.; Swanson, L. L. Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 2, p. 163-169, 2002.
- Lekcharoensuk, C.; Osborne, C. A.; Lulich, J. P.; Pusoonthornthum, R.; Kirk, C. A.; Ulrich, L. K.; Koehler, L. A.; Carpenter, K. A.; Swanson, L. L. Associations between dry dietary factors and canine calcium oxalate uroliths. *American Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 3, p. 330-337, 2002.
- Ling, G. V.; Franti, C. E.; Ruby, A. L.; Johnson, D. L.; Urolithiasis in dogs II: Breed prevalence, and interrelationships of breed, sex, and mineral composition. *American Journal of Veterinary Research*, v. 59, p. 624-629, 1998.
- Ling, G. V.; Ruby, A. L.; Harold, D. R.; Johnson, D. L. Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 198, n.11, p. 1935-1940, 1991.
- Lulich, J. P.; Osborne, C. A.; Lekcharoensuk, C.; Kirk, C. A.; Allen, T. A. Effects of hydrochlorothiazide and diet in dogs with calcium oxalate urolithiasis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, n.10, p. 1583-1586, 2001.
- Markwell, P. J. Nutrition and aspects of feline lower urinary tract disease. *Journal of Small Animal Practice*, v. 34, p. 157-162, 1993.
- Markwell, P. J.; Buffington, C. T.; Smith, B. H. The effect of diet on lower urinary tract diseases in cats. *Journal of Nutrition*, v. 128, p. 2753S-2757S, 1998.
- Markwell, P. J.; Stevenson, A. E. Tratamiento dietético de la urolitiasis canina. *Waltham Focus*, v. 10, n. 1, p. 10-13, 2000.
- OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W.; LULICH, J. P.; POLZIN, D. J.; ALLEN, T. A. Canine urolithiasis. In: HAND, M.S.; TATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L.; ROUDEBUSH, P. Small animal clinical nutrition. Missouri: Mark Morris Institute, 2000. ed. 4, p.605-688.
- OSBORNE, C. A.; POLZIN, D. J.; KRUGER, J. M.; LULICH, J. P.; JOHNSTON, G. R.; O'BRIEN, T. D. Relationship of nutritional factors to the cause, dissolution, and prevention of feline uroliths and urethral plugs. ***Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice***, v. 19, n. 3 , p. 561-581, 1989.
- OSBORNE, C. A.; POLZIN, D. J.; LULICH, J. P.; KRUGER, J. M.; JOHNSTON, G. R.; O'BRIEN, T. D.; FELICE, L. J. Relationship of nutritional factors to the cause, dissolution, and prevention of canine uroliths. ***Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice***, v. 19, n. 3 , p. 583-619, 1989.
- Sanderson, S. L.; Osborne, C. A.; Lulich, J. P.; Bartges, J. W.; Pierpont, M. E.; Ogburn, P. N.; Koehler, L. A.; Swanson, L. L.; Bird, K. A.; Ulrich, L. K. Evaluation of urinary

carnitine and taurine excretion in 5 cystinuric dogs with carnitine and taurine deficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 94-100, 2001.

Sorenson, J. L.; Ling, G. V. Diagnosis, prevention, and treatment of urate urolithiasis in Dalmatians . *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 203, n.6, p. 863-869, 1993b.

Sorenson, J. L.; Ling, G. V. Metabolic and genetics aspects of urate urolithiasis in dalmatians. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 203, n.6, p. 857-862, 1993a.

Stevenson, A. E.; Blackburn, J. M.; Markwell, P. J.; Robertson, W. G. Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: comparison with healthy dogs and impact of dietary modification. *Veterinary Therapeutics*, v. 5, n. 3, p. 218-231, 2004.

Stevenson, A. E.; Wrigglesworth, D. J.; Smith, B. H. E.; Markwell, P. J. Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urine relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, n. 4, p. 430-435, 2000.