

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**Estudo ultrassonográfico, morfométrico e de perfusão
renal em gatos domésticos até três meses de idade**

MARIA CRISTINA REIS CASTIGLIONI

Botucatu, SP

Junho 2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**Estudo ultrassonográfico, morfométrico e de perfusão
renal em gatos domésticos até três meses de idade**

MARIA CRISTINA REIS CASTIGLIONI

Tese apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia Animal para
obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria
Jaqueline Mamprim

Botucatu, SP
Junho 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Castiglioni, Maria Cristina Reis.

Estudo ultrassonográfico, morfométrico e de perfusão renal em gatos domésticos até três meses de idade / Maria Cristina Reis Castiglioni. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Maria Jaqueline Mamprim

Capes: 50501038

1. Gatos. 2. Animais domésticos - Filhotes. 3. Rins.
4. Ultrassonografia. 5. Doppler, Ultrassonografia.

Palavras-chave: Adulto; Doppler; Filhote; Rim; Ultrassonografia.

Nome do Autor: Maria Cristina Reis Castiglioni

Título: ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO, MORFOMÉTRICO E DE
PERFUSÃO RENAL EM GATOS DOMÉSTICOS ATÉ 3 MESES DE IDADE

Data da defesa: 29/06/2021

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Jaqueline Mamprim

Presidente e Orientadora

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ –
UNESP, campus Botucatu

Dr^a. Danuta Pulz Doiche

Membro Titular

Médica Veterinária Autônoma

Prof. Dr. Alexandre Redson Soares da Silva

Membro Titular

Professor do Centro de Ciências Agrárias

Prof^a. Dr^a. Carmel Rezende Dadalto Scheifer

Membro Titular

Docente do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais

Prof^a. Dr^a. Sheila Cavanese Rahal

Membro Titular

Professora do Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução animal,
FMVZ – UNESP, campus Botucatu

Dr^a. Sharya Peruch Bonatelli

Membro Suplente

Médica Veterinária Autônoma

Prof^a. Dr^a. Raquel Sartor Marcelino

Membro Suplente

Faculdade de Tecnologia do Estado de São Paulo – Botucatu

Dra. Letícia Rocha Inamassu

Membro Suplente

Médica Veterinária Autônoma

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Antônio Carlos e Maria Fátima, por me incentivar a abranger meus horizontes, expandir meu conhecimento e por nunca terem duvidado da minha capacidade. Também dedico à minha avó Mabília (In memoriam), que me apresentou grande paixão da minha vida: os animais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família e meus amigos, por todo apoio e incentivo durante estes últimos anos. Em especial, agradeço a Jeana Pereira da Silva, que além de me apoiar e incentivar, não duvidou de mim durante a realização deste trabalho mesmo com todas as intempéries. Também agradeço de modo especial Jéssica Leite Fogaça e Michel de Campos Vettorato, por toda ajuda fornecida.

Agradeço minha orientadora, Professora Doutora Maria Jaqueline Mamprim, por além de ter me orientado, demonstrado paciência e dedicação a este trabalho, também me acolheu e ter forneceu um porto seguro nestes últimos anos, permitindo que este trabalho fosse realizado e escrito.

Agradeço à Pos-Graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu (FMVZ – UNESP Botucatu) por ter me fornecido a oportunidade de produzir a minha tese.

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

.

SUMÁRIO

PÁGINA

LISTA DE ABREVIACÕES.....	x
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
CAPÍTULO 1	16
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	17
2. OBJETIVOS	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1. RINS	21
3.1.1. IMPORTÂNCIA.....	21
3.1.2. CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS	22
3.2.1. AMADURECIMENTO RENAL	23
3.3. AVALIAÇÃO RENAL.....	25
3.4. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO RENAL	25
3.5. INFLUÊNCIA DA IDADE	27
4. METODOLOGIA GERAL	28
4.1 ANIMAIS	28
4.1.1. AGRUPAMENTO E TAMANHO AMOSTRAL.....	28
4.1.2. DETERMINAÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL	29
4.1.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
4.1.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
4.1.5. PROCEDÊNCIA DOS ANIMAIS	30
4.2 ANÁLISE LABORATORIAL	30
4.3. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO	30
4.4. MORFOMETRIA	31
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
CAPÍTULO 2	36
Trabalho Científico.....	36
Abstract	38

Keywords: Kidney, ultrasound, arteries, resistive index, pulsatility index ..	38
Introduction.....	39
Material and methods	40
Results.....	42
Discussion	45
Conclusion.....	48
References	49
CAPÍTULO 3	53
Trabalho Científico.....	53
Abstract	55
Keywords: Kidney; ultrasound; dimension, length; volume.....	56
Introduction.....	57
Material and Methods	58
Results.....	61
Discussion	65
Conclusion.....	70
References	71

LISTA DE ABREVIATÖES

%	Porcento
+/-	Mais ou menos
AR	Altura renal
AST	Aspartato aminotransferase
Bo	Botucatu
CC	Comprimento corpóreo
CR	Comprimento renal
CVL	Comprimento da vértebra lombar
CT	Comprimento tíbial
cm	Centímetro
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DP	Desvio padrão
dAO	Diâmetro da aorta
EP	Erro-padrão
ECo	Espessura da cortical
EMd	Espessura da medular
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FA	Fosfatase alcalina
FeLV	Vírus da leucemia felina
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
GE	GE Healthcare®
GF	Grupo felino
G	Grupo
GGT	Gama glutamil transferase
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IR	Índice de resistividade
IP	Índice de pulsatilidade
kg	Quilograma
LR	Largura renal
Max	Máximo
Md	Mediana

mHZ	Mega-hertz
Min	Mínimo
n.	Número
p.	Página(s)
RD	Rim direito
RE	Rim esquerdo
s/nº	Sem número
VDf	Velocidade diastólica final
VM	Velocidade média
VPs	Velocidade do pico sistólico
vol.	Volume
VR	Volume renal
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

LISTA DE FIGURAS

PÁGINA

CAPÍTULO 2

- Figure 1: Renal arterial spectral waveform obtained in G1 (up to 10 days old), G2 (11 to 20 days old), G3 (21 to 30 days old), G4 (1 to 2 months old), G5 (2 to 3 months old) and G6 (1 to 3 years old), showing changes of systolic (1) and diastolic (2) phases during renal maturation. Similar spectral waveforms were observed in G1 (a), G2 (b) and G3 (c), with high systolic peak and brief diastolic phase. In G4 (d) and G5 (e) there is a gradual increase of diastolic phase duration. The longest diastolic phase is observed in G6 (f), which also presents some waveforms with protodiastolic notch (yellow arrow) and dichroic peak (with arrowhead).....43

CAPÍTULO 3

- Figure 1: Longitudinal (a) and transverse (b, c) sonographic images of the left kidney of young adult cat, demonstrating measurement of renal length (RL), width (RW), height (RH) and cortical (CoT) and medullary (MdT) thickness. Longitudinal sonographic image (d) of vertebral bodies of the 5th (L5) and 6th (L6) lumbar vertebrae, demonstrating measurement of the length of the lumbar vertebra (LLV). Transverse sonographic image (e) of the aortic lumen immediately caudal to the insertion of the left renal vein, demonstrating the aorta (Ao) and the measurement of the aortic diameter (dAO).....59

LISTA DE TABELAS

PÁGINA

CAPÍTULO 1

Tabela 1:	Distribuição dos gatos em grupos de acordo com a faixa etária.....	29
-----------	--	----

CAPÍTULO 2

Table 1:	Renal resistive index (RI) in 48 clinically healthy cats *.....	43
Table 2:	Renal pulsatility index (PI) in 48 clinically healthy cats*.....	43
Table 3:	Correlation between renal resistive index (RI) and renal pulsatility index (PI) in 48 clinically healthy cats.....	44
Table 4:	Renal resistive index (RI) and pulsatility index (PI) available in the veterinary literature for adult health cats.....	46

CAPÍTULO 3

Table 1:	Renal length, height, width and volume in 48 healthy cats of different age groups*.....	61
Table 2:	Cortical thickness, medullary thickness and cortical-medullary ratio of the kidneys in 48 healthy cats of different age groups*.....	62
Table 3:	Aortic diameter, length of the 5 th /6 th lumbar vertebra, kidney-aorta ratio and kidney-lumbar vertebra ratio in 48 healthy cats of different age groups*.....	63
Table 4:	Spearman correlation between renal length and body morphometric variables obtained in 48 healthy cats	64

CASTIGLIONI, M.C.R. **Estudo ultrassonográfico, morfométrico e de perfusão renal em gatos domésticos até três meses de idade.** Botucatu, 2021. 74p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A população de gatos tem ampliado consideravelmente, cada vez tendo mais importância como bicho de estimação dentro dos lares, necessitando de uma atenção mais importante para a manutenção de sua qualidade de vida. Como observado em humanos, os rins são órgãos que sofrem grande influência da idade, sendo considerados imaturos ao nascimento. Os rins dos gatos amadurecem durante as primeiras semanas de vida, resultando em mudanças no parênquima e vascularização renal. O objetivo deste trabalho foi comparar os achados ultrassonográficos (Modo-B e Doppler) dos rins entre filhotes de gato com até três meses de vida e jovens adultos. Foi observada evidente diferença dos índices Doppler e das dimensões renais entre filhotes e jovens adultos de gatos, com maiores valores dos índices Doppler e menores valores de dimensões renais durante primeiras semanas de vida. Recomenda-se utilizar $0,75 \pm 0,06$ como limite superior para o índice de resistividade (IR), e $1,25 \pm 0,19$ para o índice de pulsatilidade (IP) em filhotes de gatos com até três meses de vida. Como foi observado valores de comprimento renal em até duas vezes menores em filhotes recém-nascidos, em relação aos jovens adultos, sugere-se utilizar a razão entre o comprimento renal e comprimento das últimas vértebras lombares para inferir o comprimento renal, de acordo com a faixa etária.

Palavra-chave: Rim; Filhote; Adulto; Ultrassonografia; Doppler

CASTIGLIONI, M.C.R. **Ultrasonographic examination of renal morphometric and perfusion in domestic cats up to three months old.** Botucatu, 2021. 74p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The population of cats has expanded considerably and has become an important pet within homes, requiring special attention to maintain their quality of life. As observed in humans, the kidneys are organs that are influenced by age and considered immature at birth. In cats the kidney matures during the first weeks of life, occurring changes in the renal parenchyma and vascularization. The aim of this study was to compare the renal ultrasound aspect (B-mode and Doppler) among kittens and young adults. An evident difference of Doppler-based indexes and renal dimensions were observed among kittens and young adults, with higher values of Doppler-based indexes and lower values of dimensions in the first weeks of live. Due this, it is recommended to use 0.75 ± 0.06 as an upper limit for the resistive index (RI) and 1.25 ± 0.19 for pulsatility index (PI) in kittens up to three months old. It was observed that newborn kittens have a renal length up to two times smaller than young adults, and due to this finding, it is suggested to use the ratio between renal length and the length of the last lumbar vertebrae to infer the renal size, according to the kittens' age.

Keywords: Kidney; Cat; Neonate; Kitten; Adult; Ultrasound.

CAPÍTULO 1



Introdução e Justificativa

Objetivos

Revisão de Literatura

Metodologia Geral

Referência Bibliográfica

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Na última década, o aumento da popularidade dos gatos e sua crescente presença dentro das famílias tornou a manutenção de sua saúde cada vez mais importante. Atualmente, a maioria dos estudos dentro da medicina veterinária visa o desenvolvimento de planos terapêuticos eficientes e seguros, além de diagnósticos mais precoces e precisos, melhorando o prognóstico e aumentando a expectativa de vida do paciente. Entretanto, para poder diagnosticar uma doença ou lesão, é primordial que seja conhecido o fisiológico, de forma a entender como se comportam os órgãos nas distintas fases de amadurecimento, crescimento e envelhecimento, e como essas podem alterar o exame físico e os exames auxiliares de diagnóstico (CHOUDHURY et al., 2012; O'SULLIVAN et al., 2017; RAY et al., 2021).

O desconhecimento destas características pode acarretar erros diagnósticos, permitindo uma afecção passar despercebida em estágios iniciais ou resultar no tratamento de um paciente saudável. Sabe-se que o amadurecimento dos órgãos ocorre dentro dos primeiros meses de vida, desencadeando alterações teciduais e da complacência vascular (MARCHAL et al., 1986; CIANCIOLO et al., 2016). No entanto, o crescimento corpóreo e, conseqüentemente, dos órgãos, persiste até a obtenção do peso adulto, sendo mais rápido até a obtenção da metade deste peso (HAWTHORNE et al., 2004; PETERSON e KUTZLER, 2011). Por sua vez, o envelhecimento inicia depois de ser atingida a idade adulta, resultando em degeneração progressiva do parênquima e da vascularização, originando mudanças de cunho morfológico, morfológico e vascular que não são consideradas patológicas, embora fragilize o organismo e o torna susceptível as doenças e disfunções (CHOUDHURY et al., 2012; O'SULLIVAN et al., 2017; RAY et al., 2021).

Os rins também passam por esse processo, não apresentando função excretora ou homeostática significativa ao nascimento (MARCHAL et al., 1986; BUDE et al., 1992). Durante as primeiras semanas de vida os néfrons passam por um processo gradual de crescimento e amadurecimento, sendo inicialmente compostos por glomérulos imaturos e túbulos imaturos (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979; PETERSON e KUTZLER, 2011). Durante este período os glomérulos crescem e se distribuem pelo córtex, o sistema tubular se desenvolve e os néfrons sofrem hiperplasia, modificando a proporção córtico-medular e

35 resultando no aumento das dimensões renais (EISENBRANT e PHEMISTER,
36 1979; MARCHAL et al., 1986; CIANCIOLO et al., 2016). Simultaneamente a este
37 amadurecimento, ocorre o desenvolvimento do sistema vascular, com abertura
38 de novas artérias aferentes e de novos glomérulos, aumentando
39 progressivamente o fluxo sanguíneo e reduzindo a resistência vascular renal,
40 que se assemelha gradativamente ao de adultos (JOHN et al., 1981; BUDE et
41 al., 1992; MURAT et al., 2005).

42 De modo semelhante as mudanças renais oriundas do envelhecimento
43 são tanto morfológicas quanto funcionais, podendo ser observada gradativa
44 diminuição do volume renal devido à glomeruloesclerose, atrofia e inflamação,
45 além de outras alterações como cistos, mineralização distrófica, aterosclerose,
46 deposição de hialina ou de gordura nos sistema tubular (MARCHAL et al., 1986;
47 WEINSTEIN e ANDERSON, 2010; CHOUDHURY et al., 2012; CIANCIOLO et
48 al., 2016; ROBINSON et al., 2016). Ademais, também são observadas
49 alterações hemodinâmicas, como redução do fluxo sanguíneo e da resiliência
50 vascular, o que predispõem a lesão glomerular (WEINSTEIN e ANDERSON,
51 2010; CHOUDHURY et al., 2012; SAFAR et al., 2015; ROBINSON et al., 2016).

52 Na medicina certas diferenças ultrassonográficas são consideradas
53 normais entre os rins de neonatos, crianças, adultos e idosos, sendo que as
54 principais alterações morfológicas ultrassonográficas estão relacionadas as
55 dimensões renais e definição córtico-medular (ROSENBAUM et al., 1983;). Em
56 neonatos e crianças a definição córtico-medular é mais evidente, com zona
57 cortical adelgada e de ecogenicidade semelhante a esplênica (HAN e
58 BABCOCK, 1985; MARCHAL et al., 1986). Estes achados podem perdurar até o
59 7º mês de vida, a partir do qual o aspecto ultrassonográfico assemelha-se ao de
60 adultos (HAN e BABCOCK, 1985). Também é observado um crescimento renal
61 mais intenso durante o primeiro ano de vida, perdurando até a adolescência,
62 quando o rim atinge o tamanho adulto (ROSENBAUM et al., 1983; HAN e
63 BABCOCK, 1985). Em idosos nota-se perda definição córtico-medular, com
64 aumento da ecogenicidade e redução do volume renal (MARCHAL et al., 1986;
65 EMAMIAN et al., 1992; CIANCIOLO et al., 2016). No que concerne no
66 dopplerfluxométrico, nota-se alteração dos índices hemodinâmicos, tanto no
67 período de amadurecimento quanto no de envelhecimento (TERRY et al., 1992).
68 Dentre estes parâmetros, nota-se que índice de resistividade (IR) é de 0,58 +/-

69 0,05 em adultos, mas maior em bebês (0,73 +/- 0,08) e idosos (0,72 +/- 0,05)
70 (BUDE et al., 1992; TERRY et al., 1992; MURAT et al., 2005; ZANOLI et al.
71 2014).

72 Na medicina veterinária os estudos científicos que visam estudar a
73 influência da idade estão aumentando, sendo demonstrada na última década a
74 diferença dos valores hemodinâmicos renais entre fetos caninos, cães jovens e
75 adultos (NOVELLAS et al., 2007; CHANG et al., 2010; FELICIANO et al., 2014).
76 Entretanto, este assunto ainda não foi desenvolvido de modo semelhante na
77 espécie felina, sendo que os estudos existentes se restringem a indivíduos
78 adultos (MITCHEL et al., 1998; CARVALHO e CHAMMAS, 2011; TIPISCA et al.,
79 2016). Além disso, as diferenças morfométricas relacionadas a idade são ainda
80 pouco analisadas na medicina veterinária.

81 Diante do exposto, este projeto teve como objetivo avaliar a influência da
82 idade sobre os aspectos ultrassonográficos e dopplerfluxométricos renais em
83 filhotes de até 3 meses de idade, de gatos domésticos saudáveis, delimitando o
84 período etário dessas diferenças e comparando com adultos.

85 2. OBJETIVOS

86

87 2.1. GERAIS:

88 Realizar o exame ultrassonográfico renal de felinos domésticos saudáveis
89 (*Felis catus* Linnaeus, 1758), no modo B, Doppler colorido e espectral, obtendo
90 características morfométricas e dopplerfluxométricas dos rins, comparando os
91 valores obtidos entre as faixas etárias estudadas, avaliando-se a influência da
92 idade sobre estes parâmetros. Tendo por hipótese, que a faixa etária influencia
93 as imagens ultrassonográficas e os valores da hemodinâmicos em gatos
94 domésticos.

95

96 2.2. ESPECÍFICOS:

- 97 • Caracterizar as dimensões dos rins de gatos domésticos por meio da
98 ultrassonografia bidimensional transabdominal, comparando e correlacionando
99 o comprimento, largura, altura e volume entre a faixa etária, rins e sexo.
- 100 • Obter valores de correlação aorta-rim e vertebra lombar-rim, comparando
101 os valores entre rins, sexo e faixa etária. Adicionalmente será realizada
102 avaliação alométrica, comparando as características quantitativas renais a sítios
103 anatômicos de referência.
- 104 • Caracterização de valores dopplerfluxométricos renais (índice de
105 resistividade e índice de pulsatilidade) de neonatos e adultos, por meio da
106 ultrassonografia com Doppler pulsado. Comparação dos valores obtidos,
107 analisando se existe ou não diferença entre os rins, sexo e faixa etária.

108 3. REVISÃO DA LITERATURA

109

110 3.1. RINS

111 3.1.1. IMPORTÂNCIA

112 O rim é um órgão de extrema importância para a manutenção da
113 homeostase corporal, exercendo processos fundamentais para o equilíbrio
114 hídrico, eletrolítico e ácido-base (MAXIE, 2016). Pertencentes ao sistema
115 urinário, os rins filtram o sangue e produzem a urina, eliminando excretas,
116 toxinas e metabólitos, e mantendo constantes os níveis plasmáticos de água,
117 glicose, íons e sais (KÖNIG e LIEBICH 2020; MAXIE, 2016). Eles também
118 possuem um importante papel endócrino ao produzir hormônios fundamentais
119 para manutenção da pressão sanguínea e eritropoiese, além de serem
120 responsáveis pela metabolização da vitamina D na sua forma ativa (KÖNIG e
121 LIEBICH 2020; KLEIN, 2013; MAXIE, 2016).

122 Os rins podem ser alvos de diversos estímulos lesivos, seja por
123 contaminação ascendente ou sanguínea (NEWMAN et al., 2009; MAXIE, 2016).
124 Inicialmente a lesão pode ficar restrita a uma região específica, com
125 compensação da função desta pelo restante do parênquima (NEWMAN et al.,
126 2009). Entretanto, caso o insulto seja grave ou persistente, o parênquima
127 adjacente torna-se acometido (NEWMAN et al., 2009). A perda da função renal
128 ocorre apenas com o comprometimento de 75% ou mais do parênquima renal,
129 sendo representado pelo desequilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-base, além de
130 favorecer intoxicações medicamentosas e processos inflamatórios sistêmicos
131 (MAXIE, 2016). Ademais, a função endócrina torna-se comprometida, resultando
132 em alterações hemodinâmicas (MAXIE, 2016). Nos estágios iniciais, os danos
133 ao parênquima renal podem ser revertidos; no entanto existe uma grande
134 dificuldade em detectar as injúrias renais de modo precoce, mesmo com o auxílio
135 da ultrassonografia convencional (PENNINCK e D'ANJOU, 2015). Sem o
136 tratamento precoce, a perda progressiva e irreversível do tecido renal resulta em
137 disfunção renal, comprometendo a função dos demais órgãos (GALVÃO et al.
138 2010, RAY et al., 2021). Entretanto, a doença renal crônica é uma das afecções
139 mais comuns em gatos, e considerada uma das principais causas de morbidade
140 e mortalidade (RAY et al., 2021), com a morte de 1 em 3 gatos devido a
141 complicações ou falência orgânica.

142

143 **3.1.2. CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS**

144 Os rins são formados por parênquima, pelve e fina cápsula fibrosa externa
145 (KÖNIG et al., 2004). Nos gatos os rins possuem formato ovalado e são
146 unipiramidais (unilobares), ou seja, o parênquima renal é composto pela fusão
147 de diversas estruturas piramidais, possuindo uma única crista onde os ductos
148 papilares excretam a urina para a pelve (KÖNIG e LIEBICH 2020; MAXIE, 2016).
149 O parênquima renal é subdividido em córtex (zona externa) e medula (zona
150 interna), semelhante ao rim canino (KÖNIG et al., 2004; EVANS e DE LAHUNTA,
151 2013; MAXIE, 2016).

152 Microscopicamente o parênquima é composto pelos néfrons, sendo nos
153 gatos estimado a presença de 175.000 a 200.000 dessas unidades funcionais
154 por rim, uma quantidade relativamente pequena em relação a cães (400.000 por
155 rim) e humanos (até 1.000.000 por rim) (BRAUN, 2008; EVANS e DE LAHUNTA,
156 2013; CIANCIOLO et al., 2016; MAXIE, 2016). Cada néfron é composto pelo
157 corpúsculo renal (glomérulo associado a capsula glomerular), túbulo contorcido
158 proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal, túbulo coletor e ducto papilar
159 (EVANS e DE LAHUNTA, 2013). O corpúsculo renal é encontrado unicamente
160 na cortical e responsável pela filtração do plasma (MAXIE, 2016). O sistema
161 tubular é disperso no parênquima, responsável pela excreção do ultrafiltrado e
162 reabsorção de solutos e substâncias desejadas (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).

163 Embora seja um órgão relativamente pequeno, os rins são considerados
164 uma das estruturas mais vascularizadas nos mamíferos, recebendo cerca de
165 20% a 25% do débito cardíaco (KÖNIG et al., 2004; EVANS e DE LAHUNTA,
166 2013; MAXIE, 2016). O alto fluxo sanguíneo é esperado devido à sua importância
167 no equilíbrio da homeostase corporal, mas mesmo possuindo esse alto fluxo
168 apenas 20% irriga a medula renal e o restante fica retido no córtex renal para
169 melhorar o processo de filtração e reabsorção (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).
170 As artérias e arteríolas que irrigam a medula são finas, na maioria terminais e de
171 baixo hematócrito (MAXIE, 2016). Desta maneira, a zona medular renal é
172 susceptível à hipóxia e, portanto, qualquer processo que diminui a perfusão
173 sanguínea renal pode predispor a lesões parenquimatosas (MAXIE, 2016).

174 O suprimento vascular renal é proveniente da artéria renal, que se origina
175 diretamente da aorta (KÖNIG et al., 2004). Da aorta podem originar cerca de

176 quatro artérias interlobares que percorrem a zona medular até a junção córtico-
177 medular, dando a origem às artérias arqueadas (KÖNIG et al., 2004; EVANS e
178 DE LAHUNTA, 2013). Estas se radiam para a periferia do córtex na forma de
179 artérias interlobulares, onde formam as arteríolas aferentes que suprem os
180 glomérulos e ramos capsulares que irrigam a cápsula fibrosa e tecido adiposo
181 adjacente (KÖNIG et al., 2004; EVANS e DE LAHUNTA, 2013). Uma vez filtrado
182 o sangue passa para as arteríolas eferentes que compõem os capilares e ramos
183 responsáveis pela irrigação do sistema tubular (EVANS e DE LAHUNTA, 2013).
184 A drenagem venosa é realizada pelas veias estreladas e interlobulares,
185 originando as veias arqueadas e interlobares que posteriormente formam a veia
186 renal, e se anastomosa com a veia cava caudal (KÖNIG et al., 2004).

187 **3.2.1. AMADURECIMENTO RENAL**

188 Os rins dos mamíferos são considerados imaturos ao nascimento, sem
189 função excretora ou homeostática significativa (MARCHAL et al., 1986; BUDE et
190 al., 1992). Durante as primeiras semanas de vida os néfrons passam por um
191 processo gradual de crescimento e amadurecimento, tornando-se
192 gradativamente funcionais (PETERSON e KUTZLER, 2011). Na maioria das
193 espécies de mamíferos o número de néfrons de cada rim é fixo após o
194 nascimento (CIANCIOLO et al., 2016). Espécies com curto período gestacional,
195 como caninos e felinos, são consideradas exceções, dado que o processo de
196 nefrogênese perdura durante os primeiros dias de vida (MARCHAL et al., 1986;
197 BUDE et al., 1992; PETERSON e KUTZLER, 2011; CIANCIOLO et al., 2016).
198 Diferentemente dos humanos é possível observar em cães uma distinta zona
199 nefrogênica subcapsular neste período (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979;
200 HAY e EVAN 1979; CIANCIOLO et al., 2016). A zona cortical é inicialmente
201 evidente e rica em células primordiais, tornando-se fina e pobre em atividade
202 nefrogênica com amadurecimento (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979; HAY e
203 EVAN 1979; DEHN, 2014).

204 Independente da presença dessa zona nefrogênica, os rins são
205 compostos por néfrons imaturos em diferentes fases de amadurecimento após o
206 nascimento, normalmente mais imaturos próximos a capsula renal
207 (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979). Em cães, a córtex renal é inicialmente
208 formada por glomérulos imaturos de diferentes tamanhos e a medula renal é

209 formada por túbulos imaturos dispersos em tecido conjuntivo imaturo
210 (PETERSON e KUTZLER, 2011). Os néfrons passam por um processo gradual
211 de amadurecimento, aumentando a superfície capilar e a densidade dos poros
212 dos glomérulos (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979). Associado ao
213 crescimento e distribuição dos glomérulos pela cortical, o crescimento do sistema
214 tubular e hiperplasia dos néfrons, resultando no aumento das dimensões e do
215 volume renal (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979; MARCHAL et al., 1986;
216 CIANCIOLO et al., 2016). Observa-se que os filhotes de cães possuem aspecto
217 microscópico semelhante aos de adultos ao 70º dia de vida (EISENBRANT e
218 PHEMISTER, 1979).

219 Concomitante ao amadurecimento do parênquima também há o
220 desenvolvimento do sistema vascular intrarrenal. Com a abertura de novas
221 artérias aferentes ou de novos glomérulos, aumenta progressivamente o fluxo
222 sanguíneo, reduzindo a resistência vascular renal, assemelhando-se
223 gradativamente ao adulto (JOHN et al., 1981; BUDE et al., 1992; MURAT et al.,
224 2005). O sistema vascular dos rins de neonatos diferencia-se pela presença de
225 largos vasos sinusoidais na zona cortical ao invés dos capilares peritubulares
226 (EVAN et al. 1979). Esses vasos sinusoidais conectam as artérias eferentes às
227 veias interlobulares, criando áreas de *shunt* pós-glomerular (EVANS e DE
228 LAHUNTA, 2013). Nos caninos os vasos estrelados não são caracterizados na
229 1ª semana de vida, formando-se apenas com regressão da zona nefrogênica a
230 partir da 2ª semana (EVAN et al. 1979). Os vasos renais, interlobares, arqueados
231 e interlobulares são semelhantes, embora possuam um aspecto mais irregular e
232 com contornos menos definidos que nos adultos (EVAN et al. 1979).

233 Nos humanos o processo de amadurecimento é mais exuberante no 1º
234 ano de vida, perdurando durante a infância até o início da adolescência,
235 momento em que os rins possuem características morfológicas, funcionais e
236 vasculares semelhantes aos de adultos (ROSENBAUM et al., 1983; HAN e
237 BABCOCK, 1985). Em gatos este período é considerado menor, sendo que os
238 filhotes passam a apresentar aspecto morfológico e funcional maduro a partir da
239 9ª semana de vida (EISENBRANT e PHEMISTER, 1979; PETERSON e
240 KUTZLER, 2011; DEHN, 2014; CIANCIOLO et al., 2016; ROBINSON et al.,
241 2016).

242 .

243 **3.3. AVALIAÇÃO RENAL**

244 O diagnóstico das doenças renais advém da combinação dos achados
245 obtidos pela identificação, anamnese, exame físico e pressão arterial sistêmica,
246 associados a exames complementares como urinálise, bioquímica sérica
247 (proteína ureia creatinina eletrólitos SDMA), hemograma, exames de imagem e,
248 em alguns casos pela citologia ou biópsia renal guiada por ultrassom (BRAUN,
249 2008; RAY et al., 2021). Entretanto, as condições patológicas do trato urinário
250 produzem na maioria das vezes sinais clínicos pouco específicos, como a
251 poliúria, polidipsia, êmese, anorexia, e entre outros; e que podem estar
252 relacionados a doenças concomitantes, tornando-se necessário a realização de
253 outros exames para complementação diagnóstica (BRAUN, 2008).

254

255 **3.4. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO RENAL**

256 Na Medicina e Medicina Veterinária, a avaliação ultrassonográfica do trato
257 urinário se tornou um procedimento padrão no auxílio do diagnóstico de afecções
258 renais (MATOON e NYLAND, 2015; PENNINCK e D'ANJOU, 2015; SEILER,
259 2018). Embora o exame ultrassonográfico possa levar a achados inconclusivos,
260 permite a diferenciação entre alterações renais agudas e crônicas, além de ser
261 o método de escolha para avaliação da arquitetura e vascularização renal e no
262 estadiamento da doença renal crônica (SEILER, 2018). O modo B permite
263 avaliação das dimensões, contornos e morfologia renal, auxiliando o diagnóstico
264 de lesões congênitas e detecção de alterações parenquimatosas, como cistos,
265 massas, neoformações, mineralizações e anormalidades peri-renais ou do
266 sistema coletor (MATOON e NYLAND, 2015; PENNINCK e D'ANJOU, 2015;
267 SEILER, 2018; GRIFFIN, 2020, TAVENTTHAYANOT et al., 2020).

268 A ultrassonografia Doppler permite avaliação da vascularização renal,
269 inferindo o nível de perfusão tecidual e auxiliando o diagnóstico de infartos,
270 rejeição de transplante e caracterização de massas e neoformações
271 (CARVALHO et al. 2008; MATOON e NYLAND, 2015; SEILER, 2018). Além
272 disso, auxilia detecção de injúrias agudas, como a necrose tubular aguda
273 (CARVALHO et al. 2008; MATOON e NYLAND, 2015). O Doppler colorido
274 permite a avaliação qualitativa da perfusão renal e o modo pulsado/espectral

275 permite a avaliação qualitativa e quantitativa, com obtenção de índices
276 hemodinâmicos (CARVALHO et al. 2008; MATOON e NYLAND, 2015).

277 O índice de resistividade (IR) é considerado um dos valores mais
278 utilizados para auxiliar no diagnóstico de doença renal aguda. Obtido pelo exame
279 de Doppler espectral, o IR calcula a resistência vascular de um determinado vaso
280 por meio da subtração da velocidade do pico sistólico (VPs) com velocidade
281 diastólica final (VDf) e dividindo o resultado pelo VPs (CARVALHO, 2009;
282 MATOON e NYLAND, 2015; PLATT, 1997). De acordo com Carvalho (2009), o
283 aumento do IR renal pode estar vinculado a presença de doença renal aguda
284 tubulointersticial, vasculite, pielonefrite ou processo obstrutivo. Por sua vez, um
285 IR renal normal ou diminuído pode indicar um rim normal ou doenças renais que
286 não resultem em alteração da resistência vascular (CARVALHO et al. 2008;
287 PLATT, 1997). Entretanto, o aumento do IR renal já está relacionado a diversas
288 alterações sistêmicas em homens e animais, como a hipertensão, cardiopatia
289 descompensada, hipotensão sistêmica grave, bradicardia, presença de líquido
290 perirenal ou subcapsular (CARVALHO et al. 2008; MATOON e NYLAND, 2015).
291 Da mesma maneira, agentes anestésicos que levam a alterações
292 hemodinâmicas também resultam na alteração deste índice (CARVALHO et al.
293 2008). Em humanos, a variação do IR renal também está vinculada à idade,
294 sendo maior em crianças e idosos (PLATT, 1997). Atualmente esta modalidade
295 é considerada um exame complementar para detecção precoce da lesão renal
296 aguda, uma vez que é conhecido na medicina que a perfusão renal pode diminuir
297 em até 50% antes dos níveis de creatinina e ureia aumentarem (PLATT, 1997;
298 CARVALHO et al. 2008; MATOON e NYLAND, 2015).

299 O índice de pulsatilidade (IP) é obtido por meio da subtração do pVS pelo
300 VDF, dividindo em seguida pela velocidade média (VM) (CARVALHO et al., 2008;
301 GINTHER, 2007). Atualmente este índice é automaticamente calculado pelo
302 software após a delimitação de um ciclo cardíaco completo da onda espectral.
303 Semelhante ao IR, o IP auxilia na detecção de alterações da resistividade
304 vascular, inferindo a presença de doenças parenquimatosas, início do processo
305 de rejeição (transplantes) e até mesmo ajudando na caracterização da
306 malignidade de certas doenças (GINTHER, 2007; CARVALHO et al., 2008). No
307 entanto, esse índice é considerado mais fidedigno em fluxos arteriais com padrão
308 de alta resistividade, que possuem fase negativa no traçado espectral, sendo

309 pouco utilizado para a avaliação do fluxo arterial renal (CARVALHO et al., 2008;
310 GINTHER, 2007).

311 Embora possua essa diferença, o IR e o IP são índices que possuem
312 correlação forte, com um coeficiente de correlação maior do que 0.9, logo o
313 aumento de um indica o aumento do outro (GINTHER, 2007; THOMPSON et al.,
314 1988). Por este motivo apenas a mensuração de um deles é suficiente para a
315 avaliação da resistência vascular, embora o IR seja recomendado para fluxos
316 contínuos (artérias renais) e o IP para artérias que apresentam fluxo negativo ou
317 ausente em um dos momentos do ciclo cardíaco (carótidas e aorta) (GINTHER,
318 2007).

319

320 **3.5. INFLUÊNCIA DA IDADE**

321 Na Medicina a influência da idade sobre o aspecto ultrassonográfico renal
322 encontra-se bem estudada, tanto no modo B quanto no modo Doppler
323 (ROSENBAUM et al., 1983; HAN e BABCOCK, 1985; TERRY et al., 1992). No
324 modo B as principais alterações estão relacionadas ao tamanho renal, proporção
325 e diferenciação córtico-medular (ROSENBAUM et al., 1983; HAN e BABCOCK,
326 1985). Em neonatos e crianças é observada uma maior definição entre córtex e
327 medula, com zona cortical adelgada, que pode apresentar uma ecogenicidade
328 maior que o fígado e até ser semelhante ao do baço (ROSENBAUM et al., 1983;
329 HAN e BABCOCK, 1985; MARCHAL et al., 1986; VADE et al., 1987). Essas
330 diferenças perduram até os sete meses de idade, a partir do qual o aspecto
331 ultrassonográfico renal começa a se assemelhar ao de adultos (ERWIN et al.,
332 1985; HAN e BABCOCK, 1985; VADE et al., 1987). Ainda com relação aos
333 humanos as dimensões renais são menores, com crescimento renal mais intenso
334 durante o 1º ano de vida, assemelhando-se ao tamanho adulto durante a
335 adolescência (ROSENBAUM et al., 1983; HAN e BABCOCK, 1985). Nos idosos
336 observa-se redução do volume e da definição córtico-medular devido ao
337 aumento difuso da ecogenicidade da zona medular e da zona cortical adjacente
338 à junção córtico-medular (MARCHAL et al., 1986; EMAMIAN et al., 1992;;
339 CIANCIOLO et al., 2016).

340 Durante o amadurecimento e envelhecimento renal ocorre a alteração da
341 complacência arterial, resultando em alteração dos índices hemodinâmicos,

342 como PVs, VdF e IR da artéria renal (TERRY et al., 1992; DEEG et al. 2003). Os
343 humanos possuem um IR de 0,58 +/- 0,05, que se mantém constante durante a
344 fase adulta, entretanto, durante a infância e terceira idade é observado um IR
345 maior (BUDE et al., 1992; TERRY et al., 1992; DEEG et al. 2003; MURAT et al.,
346 2005). Nos primeiros anos de vida o IR possui um limite superior de 0,73 +/- 0,08,
347 diminuindo entre o 4º e 10º ano de vida, quando passa a possuir valor
348 semelhante ao adulto (BUDE et al., 1992; TERRY et al., 1992; MURAT et al.,
349 2005).

350 Na medicina veterinária são escassos os trabalhos que demonstrem a
351 influência da idade no aspecto ultrassonográfico, especialmente na espécie
352 felina. Estudos sobre a influência no modo Doppler são incomuns, sendo
353 predominantemente realizados em cães. Com relação aos felinos domésticos, a
354 literatura propõe apenas valores de referência para gatos adultos, sedados e não
355 sedados (MITCHEL et al., 1998; CARVALHO et al., 2009; CARVALHO e
356 CHAMMAS, 2011), embora Tipisca et al. (2016), mencionem a possibilidade de
357 discreta influência da idade sob o IR do rim esquerdo.

358

359 **4. METODOLOGIA GERAL**

360 Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais
361 (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da
362 Universidade Estadual Paulista (UNESP), sob o número de aprovação
363 0152/2019.

364

365 **4.1 ANIMAIS**

366 **4.1.1. AGRUPAMENTO E TAMANHO AMOSTRAL**

367 Foram utilizados para a realização deste experimento 48 felinos
368 domésticos (*Felis silvestres catus*), 50% do sexo masculino e 50% do sexo
369 feminino, sendo estes divididos em grupos de 8 indivíduos cada, de acordo com
370 a faixa etária e considerando uma taxa de exclusão de 10% (Tabela 1).

371

372

373

Tabela 1 Distribuição dos gatos em grupos de acordo com a faixa etária.

CÓDIGO	GRUPO	FAIXA ETÁRIA
GF01	Filhote neonato 1	até 10 dias de vida
GF02	Filhote neonato 2	entre 11 e 20 dias
GF03	Filhote em desmame 1	entre 21 e 30 dias
GF04	Filhote em desmame 2	entre 1 e 2 meses
GF05	Filhote Adolescente	entre 2 e 3 meses
GF06	Jovem Adulto	de 1 a 3 anos

374

375 **4.1.2. DETERMINAÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL**

376 A determinação do tamanho amostral foi realizada baseando-se nos
 377 estudos sobre o índice de resistividade (IR) renal em humanos (BUDE et al.
 378 1992; TERRY et al. 1992; DEEG et al. 2003). Nestes estudos, observa-se que o
 379 desvio padrão (DP) varia entre 0,01 a 0,11 e que a diferença entre as faixas
 380 etárias varia entre 0,02 e 0,15. Baseando-se nestes valores foi determinado
 381 tamanho amostral de 8 indivíduos por subgrupo para obter valores
 382 estatisticamente significantes (intervalo de confiança 95%; erro tipo I 0,05;
 383 potência estatística 0,80; tamanho efetivo 0,10).

384

385 **4.1.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

386 Foram utilizados apenas animais considerados saudáveis, sendo os
 387 métodos de determinação do nível de saúde diferentes de acordo com a idade.

388 Durante os três primeiros meses de vida, a avaliação da saúde dos filhotes
 389 foi realizada pela análise dos parâmetros clínicos obtidos no exame clínico e pelo
 390 método Apgar modificado (PETERSON e KUTZLER 2011; VASSALO et al.
 391 2015).

392 Os indivíduos jovens adultos foram submetidos ao exame físico, análise
 393 sanguínea composta por hemograma, leucograma, função renal (uréia e
 394 creatinina plasmática), função hepática (FA, AST e GGT), sorologia de FIV/FelV
 395 e urinálise com mensuração da creatinina urinária e proteinúria.

396

397 **4.1.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

398 Animais que apresentaram histórico prévio de doença renal,
399 cardiovascular ou neoplásico; que estejam sob tratamento com antibiótico ou
400 anti-inflamatório; que não sejam considerados saudáveis ao exame físico,
401 laboratorial ou ultrassonográfico renal; ou que estejam com sub ou sobrepeso.

402

403 **4.1.5. PROCEDÊNCIA DOS ANIMAIS**

404 Foram utilizados animais provenientes de proprietários e gatis, com a
405 autorização prévia e assinada do tutor ou responsável. Não foi necessário o
406 alojamento desses animais durante o projeto, sendo devolvidos ao proprietário
407 ou responsável após a realização dos procedimentos.

408

409 **4.2 ANÁLISE LABORATORIAL**

410 O sangue foi coletado via veia cefálica, safena ou jugular, armazenado em
411 tubo ou microtubo com anticoagulante (EDTA) e com ativador de coágulo (seco).
412 A urina foi coletada via cistocentese guiada pelo ultrassom. As amostras foram
413 mantidas refrigeradas até análise laboratorial. O setor de Laboratório Clínico da
414 FMVZ-UNESP (Botucatu) processou os exames laboratoriais.

415

416 **4.3. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO**

417 Não houve necessidade de preparo prévio dos filhotes de até três meses.
418 Acima desta idade instituiu-se jejum alimentar de 12 horas para adultos. Para o
419 exame só se procedeu a contenção física, sendo o animal mantido em decúbito
420 lateral ou dorsal com auxílio de calha de espuma.

421 Foi utilizado aparelho ultrassonográfico móvel LogiqV2 (GE, Reino Unido),
422 com transdutor linear de média frequência (8-12 mHz) e gel acústico como meio
423 de contato. Caso necessário a tricotomia abdominal era efetuada com auxílio de
424 máquina de tosa.

425 Inicialmente foi realizada a avaliação das dimensões e morfologia dos rins
426 pelo modo B, obtendo-se imagens com boa definição da junção córticomedular
427 em plano longitudinal e transversal, onde foram mensuradas as seguintes
428 variáveis:

429 i) comprimento (plano longitudinal);

430 ii) altura (plano transversal);

- 431 iii) largura (plano transversal);
432 iv) espessura do parênquima (menor distância entre pelve renal e cápsula
433 renal);
434 v) espessura da cortical (menor distância entre a junção córtico-medular
435 e a cápsula renal);
436 vi) espessura da medula (menor distância entre a junção córtico-medular
437 e a pelve renal).

438 O volume foi mensurado automaticamente pelo equipamento
439 ultrassonográfico, utilizando a fórmula de volume para estruturas elípticas
440 (NYLAND et al., 1989). Adicionalmente foram obtidas imagens em corte
441 transversal da aorta abdominal, imediatamente caudal à origem da artéria renal
442 esquerda para mensuração do diâmetro do lúmen aórtico e obtenção da razão
443 rim-aorta (MARESCHAL et al., 2007). O comprimento da 5ª e 6ª vértebra lombar
444 também foi obtido pela abordagem transabdominal, e assim obtendo a razão
445 entre comprimento renal e vertebral (BARELLA et al. 2012).

446 Posteriormente foi praticada a avaliação qualitativa e quantitativa da
447 vascularização renal. Por meio do Doppler colorido, foi observada a definição e
448 intensidade do fluxo sanguíneo extra- e intrarrenal. Com a definição das artérias
449 (renal, interlobares e arqueadas) procedeu-se a avaliação Doppler espectral,
450 obtendo-se um mínimo de três ondas espectrais completas e de ciclo cardíaco
451 semelhante. Foram obtidos o IR e IP.

452

453 **4.4. MORFOMETRIA**

454 Todos os animais foram submetidos à mensuração do índice de peso
455 corpóreo. Foram mensurados os seguintes sítios anatômicos para posterior
456 avaliação alométrica: altura da cernelha; comprimento corporal, perímetro
457 abdominal, perímetro torácico e comprimento da tíbia (distância patela-calcâneo.

458

459 **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 460 *BARELLA, G.; LODI, M.; SABBADIN, L.A.; FAVERZANI, S. A new method for
461 ultrasonographic measurement of kidney size in healthy dogs. **J. Ultrasound**,
462 vol.15, p.186-191, 2012.

- 463 * BRAUN, J-P. Chapter 16: kidney function and damage. In: KANEKO, J.J.;
 464 HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (Eds). **Clinical biochemistry of domestic**
 465 **animals**. 6th edition. California:Elsevier, 2008.
- 466 * BUDE, R.O.; DIPIETRO, M.A.; PLATT, J.F.; et al. Age dependency of renal
 467 resistive index in healthy children. **Radiol.**, vol.184, p.469-473, 1992.
- 468 * CARVALHO, C.F.; CHAMMAS, M.C.; CERRI, G.G. Morfologia duplex Doppler
 469 dos principais vasos sanguíneos abdominais em pequenos animais. **Ciência**
 470 **Rural**, vol.38, n.3, p.880-888, 2008.
- 471 * CARVALHO, C.F.; CHAMMAS, M.C. Normal Doppler velocimetry of renal
 472 vasculature in Persian cats. **J. fel. med. surg.**, vol.19, p.399-404, 2011.
- 473 * CHANG, Y.J.; CHAN, I.P.; CHENG, F.P.; WANG, W.S.; LIU, P.C.; LIN, S.L.
 474 Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in
 475 dogs. **Vet. radiol. ultrasound**, vol.51, n.3, p.335-337, 2010.
- 476 * CHOUDHURY, D.; LEVI, M.; TUNCEL, M. Chapter 23: aging and kidney
 477 disease.In: TAAL, M.W.; CHERTOW, G.M.; et al. (Eds). **Brenner e Reactor's**
 478 **the kidney**. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
- 479 * CIANCIOLO, R.E.; BENALI, S.L.; ARESU, L. Aging in the canine kidney. **Vet.**
 480 **pathol.**, vol.53, n.2; p.299-308, 2016.
- 481 * DEEG, K.H.; WÖRLE, K.; WOLF, A. Dopplersonographische Bestimmung von
 482 altersabhängigen Normalwerten der Flussgeschwindigkeiten und des
 483 Resistance-Index in der Nierenarterien gesunder Kinder. **Ultraschall med.**,
 484 vol.24; p.321-322; 2003.
- 485 * DEHN, B. Pediatric clinical pathology. **Vet. cli. small. anim.**, vol.44, p. 205-
 486 219, 2014.
- 487 * EISENBRANDT, D.L.; PHEMISTER, R.D. Postnatal development of the
 488 canine kidney: quantitative and qualitative morphology. **Am. j. anat.**, vol.154,
 489 p.179-194, 1979.
- 490 * EMAMIAN, S.A.; NIELSEN, M.B.; PEDERSEN, J.F.; et al. Kidney dimensions
 491 at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. **Am.**
 492 **j. roentgenol.**, vol.160, p.83-86, 1993.
- 493 * ERWIN, B.C.; CARROL, B.A.; MULLER, H. A sonographic assessment of
 494 neonatal renal parameters. **J. ultrasound med.**, vol.4, n.5, p.217-220. 1985

- 495 * EVAN, A.P.; STOECKEL, J.A.; LOEMKER, V.; et al. Development of the
496 intrarenal vascular system of the puppy kidney. **Anat. rec.**, vol.194, p.187-200,
497 1979.
- 498 * FELICIANO, M.A.R.; CARDILLI, D.J.; NEPOMUCENO, A.C.; CRIVALERO,
499 R.M.; SILVA, M.A.M.; COUTINHO, L.N.; OLIVEIRA, M.E.F.; VICENTE, W.R.R.
500 Echobiometrics kidney and renal artery triplex doppler of canine fetuses. **Arq.**
501 **Bras. Med. Vet. Zoot.**, vol.66, n.2, p.445-449, 2014.
- 502 * GALVÃO, A.L.B.; BORGES, J.C.; VIEIRA, M.C.; GUADALUPE, F.; LEGA, E.;
503 PINTO, M. Clinical and laboratory alterations of dogs and cats with chronic kidney
504 disease: revision of literature. **Nucleus Animalium.**, vol.2, n.1, p.23-40, 2010.
- 505 * GINTHER, O.J. **Ultrasonic imaging and animal reproduction: Color-**
506 **Doppler ultrasonography** 1ST ed. [unknown]:Cross Plains Equiservices, 2007.
- 507 * GRIFFIN S. Feline abdominal ultrasonography: what's normal? What's
508 abnormal? **J. Fel. Med. Surg.**, vol.22, p409-427, 2020.
- 509 * HAN, B.K.; BABCOCK, D.S. Sonographic measurements and appearance of
510 normal kidneys in children. **Am. j. roentgenol.**, vol.145, p.611-616, 1985.
- 511 * HAWTHORNE, A.J.; BOOLES, D.; NUGENT, P.A.; GETTINBY, G.;
512 WILKINSON, J. Body-weight changes during growth in puppies of different
513 breeds. **J. Nutr.**, vol.134, p.2027–2030, 2004.
- 514 * HAY, D.A.; EVAN, A.P. Maturation of the glomerular visceral epithelium and
515 capillary endothelium in the puppy kidney. **Anat. rec.**, vol 193, p.1-22, 1979.
- 516 * JOHN, E.; GOLDSMITH, D.I.; SPITZER, A. Quantitative changes in the canine
517 glomerular vasculature during development: physiologic implications. **Kidney**
518 **International**, vol.20, p.223-229, 1981
- 519 * KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.-G. **Veterinary Anatomy of Domestic Animals:**
520 **textbook and colour atlas.** 7th edition. [unknown]:Thieme. 2020
- 521 * MARCHAL, G.; VERBEKEN, E.; OYEN, R.; et al. Ultrasound of the normal
522 kidney: a sonographic, anatomic and histologic correlation. **Ultrasound med.**
523 **biol.**, vol.12, n.12, p.999-1009, 1986.
- 524 * MARESCHAL, A.; D'ANJOU M.-C.; MOREAU, M.; et al. Ultrasonographic
525 measurement of kidney-to-aorta ratio as a method of estimating renal size in
526 dogs. **Vet Radiol. ultrasound**, vol.48, n.5, p. 434-438, 2007.

- 527 * MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. **Small animal diagnostic ultrasound**. 3rd
528 edition. Missouri:Elsevier Saunders. 2015.
- 529 * MAXIE, M.G. (Ed). **Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic**
530 **animals volume 2**. 6th edition. Saint Louis: Elsevier. 2016
- 531 * MITCHELL, S.K.; TOAL, R.L.; DANIEL, G.B.; ROHRBACH, B.W. Evaluation
532 of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-
533 wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. **Vet. Radiol. Ultrasound**,
534 vol.39, n.5, p.451-458, 1998.
- 535 * MURAT, A.; AKARSU, S.; OZDEMIR, H.; et al. Renal resistive index in healthy
536 children. **Euro j. radiol.**, vol.53, p.67-71, 2005.
- 537 * NEWMAN, S.J.; CONFER, A.W.; PANCIERA, R.J. Sistema urinário. In:
538 MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. (Org). **Bases da patologia em veterinária**. 4^a
539 edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 613-692.
- 540 * NOVELLAS, R.; ESPADA, Y.; DE GOPEGUI, R.R. Doppler ultrasonographic
541 estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and
542 cats. **Vet. radiol. ultrasound**, vol.48, n.1, p.69-73, 2007.
- 543 * NYLAND, T.G.; KANTROWITZ, B.M.; FISHER, P.; et al. Ultrasonic
544 determination of kidney volume in dog. **Vet. radiol. ultrasound**, vol.30, n.3,
545 p.174-180, 1989.
- 546 * O'SULLIVAN, E.D.; HUGHES, J.; FERENBACH, D.A. Renal Aging: Causes
547 and Consequences. **J. Am. Soc. Nephrol.**, vol.28, n.2, p.407–420, 2017.
- 548 * PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.-A. **Atlas of small animal ultrasonography**. 2nd
549 edition. Iowa:John Wiley e Sons Inc. 2015.
- 550 * PETERSON, M.E.; KUTZLER, M.A. **Small animals pediatrics: the first 12**
551 **months of life**. 1st edition. Saint Louis: Elsevier. 2011.
- 552 * PLATT, J.F. Doppler ultrasound of the kidney. **Semin. Ultrasound CT MRI**,
553 vol.18, n.1, p.22-32, 1997.
- 554 * RAY, M.; CARNEY, H.C.; BOYNTON, B.; QUIMBY, J.; ROBERTSON, S.; ST
555 DENIS, K.; TUZIO, H.; WRIGHT, B. 2021 AAFP Feline Senior Care Guidelines.
556 **J. Fel. Med. Surg.**, vol.23, n.7, p.613–638, 2021.
- 557 * ROBINSON, W.F.; ROBINSON, N.A. Chapter 1: cardiovascular system. In:
558 MAXIE, M.G. (Ed). **Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic**
559 **animals volume 3**. 6th edition. Saint Louis: Elsevier. 2016.

- 560 * ROSENBAUM, D.M.; KORNGOLD, E.; TEELE, R.L. Sonographic assessment
561 of renal length in normal children. **Am. j. roentgenol.**, vol.142, p.457-469, 1984.
- 562 * SAFAR, M.; PLANTE, G.E.; MIMRAN, A. Arterial stiffness, pulse pressure, and
563 the kidney. **Am. j. hypertens.**, vol.28; n.5; p.561-569, 2015.
- 564 * SEILER, G.S. Chapter 41: kidneys and ureters. In: THRALL, D.E. **Textbook**
565 **of veterinary diagnostic radiology**. 7th edition. Missouri:Elsevier. 2018. p. 823-
566 845.
- 567 * TANVETTHAYANONT P.; PONGLOWHAPAN S.; THANABOONNIPAT C.;
568 CHOISUNIRACHCON N. Impact of gonadal status on ultrasonographic renal
569 parenchymal dimensions in healthy cats. **J. Fel. Med. Surg.**, vol.22, n.12, p.1148-
570 1154, 2020.
- 571 * TERRY, J.D.; RYSAVY, B.A.; FRICK, M.P. Intrarenal Doppler: characteristics
572 of aging kidneys. **J. ultrasound. med.**, vol.11, p.647-651, 1992.
- 573 * THOMPSON, R.S.; TRUDINGER, B.J.; COOK, C.M. Doppler ultrasound
574 waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. **Br. J. Obstet.**
575 **Gynaecol.**, vol.95, n.5, p.581-588, 1988.
- 576 * TIPISCA, V.; MURINO, C.; CORTESE, L.; MENNONNA, G.; AULETTA, L.;
577 VULPE, V.; MEOMARTINO, L. Resistive index for kidney evaluation in normal
578 and diseased cats. **J. Fel. Med. Surg.**, vol.18, n.6, p.471-475, 2015.
- 579 * VADE, A.; LAU, P.; SMICK, J.; et al. Sonographic renal parameters as related
580 to age. **Pediatr. radiol.**, vol.17, p.212-215, 1987.
- 581 * VASSALO, F.G.; SIMÕES, C.R.B.S.; SUDANO, M.J.; et al. Topics in the routine
582 assessment of newborn puppy viability. **Topics company. An. Med.**, vol.30, p.
583 16-21, 2015.
- 584 * WEINSTEIN, J.R.; ANDERSON, S. The aging kidney: physiological changes.
585 **Adv. Chronic Kidney Dis.**, vol.17, n.4, p.302–307, 2010.

CAPÍTULO 2



Trabalho Científico

*Comparação da perfusão renal baseada nos índices Doppler
entre filhotes de até 3 meses de vida e jovens adultos de
gatos domésticos*

Trabalho a ser enviado para a revista:

Journal of Feline Medicine and Surgery

Comparison of renal perfusion based on Doppler index in kittens up to 3 months old and young adults of healthy cats

Comparação da perfusão renal baseada nos índices Doppler entre filhotes de até 3 meses de vida e jovens adultos de gatos domésticos

Maria CR Castiglioni BVSc; Jeana P Silva BVSc; Maria J Mamprim PhD

Affiliations: São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, Brazil

Corresponding author adress: Maria Cristina Reis Castiglioni – São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science (Botucatu), Department Veterinary Surgery and Animal Reproduction, Rua Prof. Dr. Walter Maurício Correa s/nº, 18.618-681, Botucatu, SP, Brasil.

Email: maria.castiglioni@hotmail.com

Instruções para os autores:

<https://journals.sagepub.com/author-instructions/JFM>

22 **Abstract**

23 Objectives – The aim of this study was to evaluate renal perfusion using Doppler-
24 based resistive (RI) and pulsatility index (PI) in domestic cats during the first
25 trimester of life.

26 Methods – Ultrasonographic and Doppler evaluation of renal, interlobar and
27 arcuate arteries were performed in 48 domestic cats (mixed breed), which were
28 divided in 6 groups according to age.

29 Results – No difference in RI or PI was found between renal, interlobar and
30 arcuate arteries, allowing to obtain a single mean value of RI and PI for all studied
31 vessels. It was observed difference among age groups, with higher mean values
32 of RI and PI in younger kittens: RI of 0.75 ± 0.006 and PI of 1.25 ± 0.196 up to 10
33 days of age; RI of 0.73 ± 0.06 and PI of 1.16 ± 0.182 between 11 to 20 days; RI
34 of 0.70 ± 0.07 and PI of 1.08 ± 0.193 between 21 to 30 days; RI of 0.66 ± 0.06
35 and PI of 1.02 ± 0.177 between 1 to 2 months; RI of 0.67 ± 0.06 and PI of $1.00 \pm$
36 0.160 between 2 to 3 months.

37 Conclusion and relevance – Relevant difference of the Doppler-based index (RI
38 and PI) among different group ages in kittens was observed, which is stronger
39 during the first month of life and consistent with maturation of the renal perfusion.
40 The values of renal RI and PI obtained should be used as reference for kittens
41 up to 3 months of age.

42 **Keywords:** Kidney, ultrasound, arteries, resistive index, pulsatility index

43 **Introduction**

44 The increase number and importance of domestic cats within homes
45 increases the necessity of accurate and correct knowledge about feline
46 particularities. This type of data influences how the organism responds to
47 diseases and injuries, the resulting symptoms and even changes in exams.
48 Maturation, growth and aging should be included among these particularities,
49 since they influence how organs and systems function. In human medicine it is
50 well documented how aging influences the organism's appearance, function and
51 even sonographic aspects. However, in veterinary medicine there is a deficit
52 about this subject, and the few existing studies are related to dogs.

53 Organ maturation in mammals occurs within the first months of life,
54 resulting in alterations within tissues and vascularization^{1,2}. The same occurs with
55 the kidneys, that do not have significant function at birth and need to undergo a
56 gradual process of growth and maturation to be able to help regulate the
57 homeostasis, hormone production and wastes and toxins excretion^{1,3-5}. During
58 post-natal development new afferent arteries and glomeruli are opened,
59 developing the intrarenal vascular system and resulting in progressive increase
60 of renal blood flow and decrease of vascular resistance^{3,6,7}.

61 Over the last decade it was demonstrated the difference of Doppler-based
62 resistive index (RI) between canine fetuses, puppies, young and adult dogs⁸⁻¹¹.
63 However, this subject has not yet been similarly developed in domestic cats,
64 being the available studies normally restricted to adult cats, even though it is a
65 specie that is predisposed to kidney diseases and injuries, regardless of age¹²⁻¹⁴.

66 Lack of information about the renal vascular perfusion in early stages of
67 life can lead to misdiagnosis, allowing lesions pass unnoticed in early stages or

68 resulting in the treatment of a healthy being. However, this is the first study, to
69 the author's knowledge that assess and the renal perfusion with Doppler-based
70 index (RI and PI) in kittens up to three months old, and compares these values
71 with young adults. Taking this into account, the present study aims to assess the
72 renal perfusion in kittens during the first months of life with Doppler ultrasound.

73 **Material and methods**

74 **Animals**

75 In this cross-sectional study all procedures were approved by the Ethical
76 Committee for the Use of Animals in Research (CEUA) of the School of
77 Veterinary Medicine and Animal Science of the São Paulo State University –
78 UNESP (CEUA approval number: 0152/2019).

79 Forty-eight healthy cats of mixed breeds, 50% male and 50% female were
80 included in this study. They were non-experimental animals (owned or from
81 catteries) and were divided into six age groups: G1) up to 10 days old; G2)
82 between 11 to 20 days old; G3) 21 to 30 days old; G4) 1 to 2 months old; G5) 2
83 to 3 months old; and G6) 1 to 3 years old. Kittens (G1 to G5) were considered
84 healthy by physical examination, hydration status assessment and Apgar scoring
85 system⁵. Young adult cats (G6) were considered healthy by physical examination,
86 complete blood count, serum biochemistry, urinalysis and were negative for feline
87 immunodeficiency virus and feline leukemia virus.

88 **Ultrasonographic evaluation**

89 To avoid stress all examinations were performed at the cat's home or
90 catteries, in a quiet environment with feline-friendly handling, such as use of
91 synthetic feline facial pheromone and quiet grooming clippers. Alimentary fasting

92 was only instituted in young adults (G6). All cats underwent an ultrasound
93 examination in dorsal recumbency on a V-shaped foam pad without chemical
94 restraint. Renal ultrasound examination was performed by a trained
95 ultrasonographer using mobile ultrasound system (LogiqV2; GE Medical System)
96 with llinear transducer (8-12MHz). Both kidneys were first located and evaluated
97 in B-mode, ruling out morphological or congenital lesions. A qualitative
98 assessment of renal vascularization was then performed with color Doppler,
99 evaluating the definition and intensity of blood flow from renal, interlobar and
100 arcuate arteries. Each artery was then evaluated with spectral Doppler, obtaining
101 at least three similar, sequential and complete Doppler waveforms. Only
102 waveforms obtained when the kittens were calm (without distress vocalization or
103 movements) were used to obtain resistive index (RI) and pulsatility index. These
104 Doppler-based index were automatically calculated by the ultrasound device after
105 manual delimitation of the waveform.

106 **Statistical analysis**

107 Normality for each variable (RI and PI) was evaluated using Shapiro-Wilk
108 test and quantitative descriptive analysis was obtained. Kruskal-Waalis (for PI)
109 and ANOVA test (RI) were used to compare the variables among arteries (renal,
110 interlobar and arcuate), kidneys (left and right), gender (male and female) and
111 age groups (G1, G2, G3, G4, G5 and G6). Spearman's correlation test was also
112 used to assess correlation between RI and PI. All analyses were performed using
113 statistical program (GraphPad Prism version 7), and were only considered
114 significant with P value < 0.05.

115 **Results**

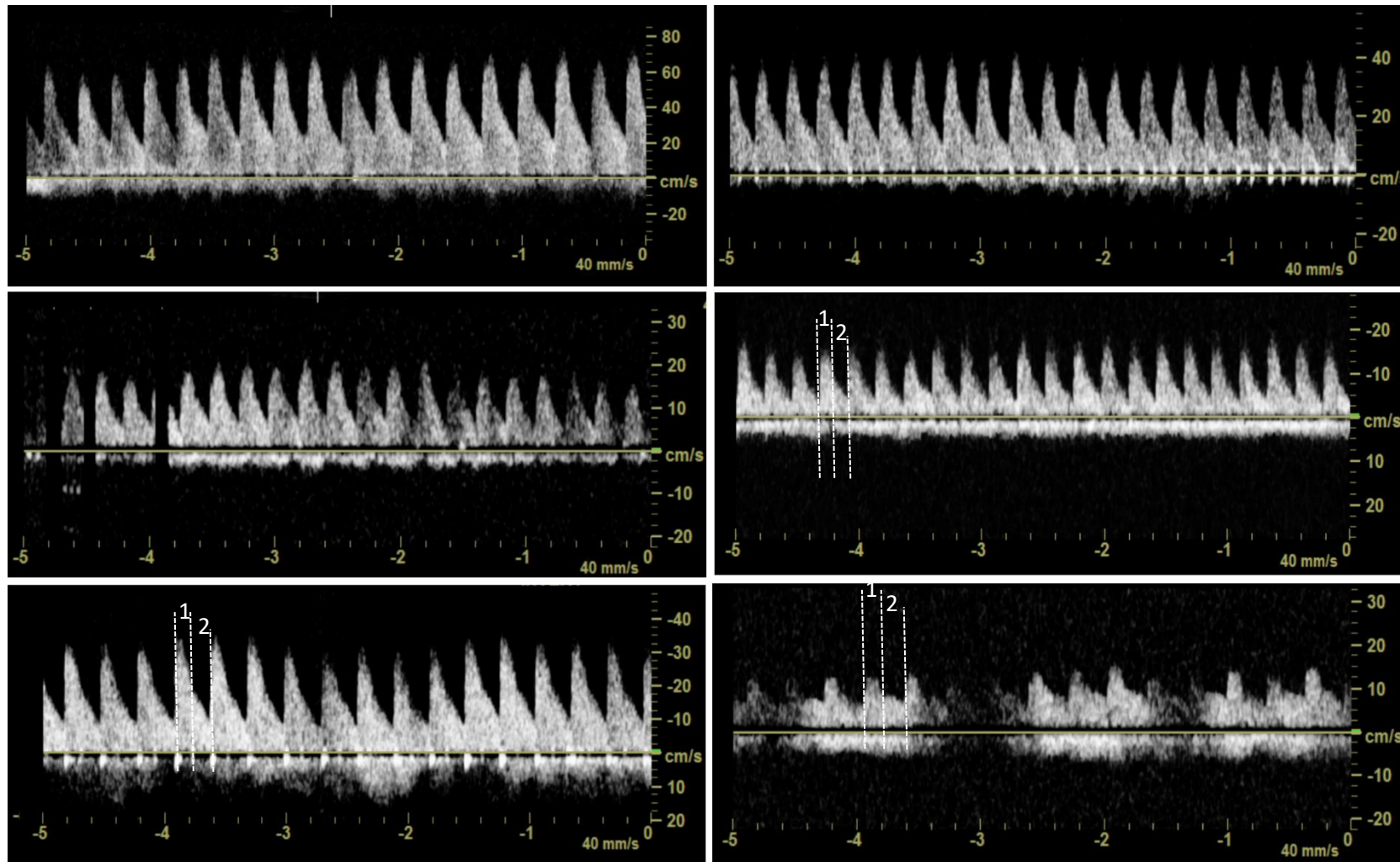
116 **Arterial spectral waveform**

117 Regardless of age group or artery analyzed, a laminar flow of parabolic
118 velocity profile with low-resistance waveform was observed (Figure 1). However,
119 some particularities were observed in some groups. In G1, G2 and G3 (kittens
120 younger than 1 month of life) it was observed an abrupt systolic slope and a brief
121 diastolic phase. In G4 and G5 there was an increase of the diastolic phase
122 duration when compared to G1 to G3, yet still briefer than G6. In young adults
123 (G6) it was possible to observe in some waveforms protodiastolic notch and
124 dichroic peak.

125 **Resistive index and pulsatility index**

126 No statistical difference was found between arteries (renal, interlobar and
127 arcuate), kidneys or genders, regardless of age (P value > 0.05). Due to the
128 absence of difference, it was obtained a mean value of RI and PI for each age
129 group (Tables 1 and 2), regardless of the artery, kidney or gender

130 Comparing RI and PI between groups demonstrates the presence of
131 difference between them (P value < 0.05), with higher values in G1 (up to 10 days
132 old) and a gradual drop of values up to G6 (young adults), which exhibits the
133 lowest values of RI and PI (Tables 1 and 2) that were similar to the values present
134 in the literature. A positive linear correlation was observed between RI and PI,
135 with a coefficient greater than 0.80, regardless of the age group (Table 3).



months old), G5 (2 to 3 months old) and G6 (1 to 3 years old), showing changes of systolic (1) and diastolic (2) phases during renal maturation. Similar spectral waveforms were observed in G1 (a), G2 (b) and G3 (c), with high systolic peak and brief diastolic phase. In G4 (d) and G5 (e) there is a gradual increase of diastolic phase duration. The longest diastolic phase is observed in G6 (f), which also presents some waveforms with protodiastolic notch (yellow arrow) and dichroic peak (with arrowhead).

TABLE 1. Renal resistive index (RI) in 48 clinically healthy cats *

<i>Age group</i>	G1	G2	G3	G4	G5	G6
	<i>up to 10 days</i>	<i>11-20 days</i>	<i>21-30 days</i>	<i>1-2 months</i>	<i>2-3 months</i>	<i>1-3 years</i>
Mean ± SD	0.75 ± 0.065	0.73 ± 0.064	0.70 ± 0.071	0.66 ± 0.067	0.67 ± 0.062	0.62 ± 0.070
Md ± SE	0.75 ± 0.004	0.74 ± 0.005	0.70 ± 0.004	0.67 ± 0.006	0.68 ± 0.007	0.63 ± 0.05
Min - Max	0.56 – 0.96	0.60 – 0.89	0.54 – 0.85	0.47 – 0.84	0.51 – 0.79	0.43 -0.79

*Absence of statistical difference between arteries (renal, interlobar, arcuate), kidneys (right, left) and gender (female, male) – P value < 0.05
SD = standard deviation; Md = median; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value

TABLE 2. Renal pulsatility index (PI) in 48 clinically healthy cats*

<i>Age group</i>	G1	G2	G3	G4	G5	G6
	<i>up to 10 days</i>	<i>11-20 days</i>	<i>21-30 days</i>	<i>1-2 months</i>	<i>2-3 months</i>	<i>1-3 years</i>
Mean ± SD	1.25 ± 0.196	1.17 ± 0.170	1.08 ± 0.193	1.02 ± 0.177	1.00 ± 0.160	0.97 ± 0.163
Md ± SE	1.25 ± 0.011	1.18 ± 0.012	1.05 ± 0.129	1.01 ± 0.0124	1.00 ± 0.015	0.96 ± 0.013
Min - Max	0.82 – 1.90	0.83 – 1.66	0.72 – 1.68	0.62 – 1.64	0.71 – 1.50	0.57 – 1.42

*Absence of statistical difference between arteries (renal, interlobar, arcuate), kidneys (right, left) and gender (female, male) – P value < 0.05
SD = standard deviation; Md = median; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value

TABLE 3. Correlation between renal resistive index (RI) and renal pulsatility index (PI) in 48 clinically healthy cats

<i>Age group</i>	G1	G2	G3	G4	G5	G6
	<i>up to 10 days</i>	<i>11-20 days</i>	<i>21-30 days</i>	<i>1-2 months</i>	<i>2-3 months</i>	<i>1-3 years</i>
Spearman's Rho	0.82	0.86	0.93	0.91	0.94	0.94
P Value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

161 Discussion

162 Doppler ultrasound is a non-invasive exam that provides relevant
 163 information about the vascularization and blood flow of a specific organ or
 164 vessel^{15,16}. In the present study it was observed the same arterial blood flow
 165 profile (parabolic velocity profile of low-resistance) regardless of age group,
 166 gender, kidney or artery, as reported in the Persian breed^{17,18}. This flow type is
 167 expected since the kidneys receive up to 20-25% of the cardiac output, and have
 168 an oxygen consumption only secondary to the cardiac tissue¹⁹. As a result, the
 169 renal parenchyma must have a vascular bed of low-resistance, that allows the
 170 blood flow to remain constant, avoiding oxidative stress and ensuring the kidneys
 171 function, such as maintaining homeostasis²⁰.

172 Although no difference of the spectral waveform was observed between
 173 age groups, the waves in G1, G2 and G3 have a briefer diastolic period (Figure
 174 1). This finding can be correlated with the fact that juvenile animals, such as
 175 kittens, have a higher heart rate than adults, which would result in faster cardiac
 176 cycles and, therefore, in shorter spectral waveforms⁵. Therefore, there would
 177 not be enough time to have a gradual drop of the diastolic phase before another
 178 cycle start, contrary to adult animals.

179 Quantitative blood flow assessment can be performed using Doppler-
 180 based index, such as RI and PI, which compare the blood velocity between

181 systolic and diastolic phases and allows to infer about vascular compliance and
182 resistance^{13,15}. In humans, RI and PI are indexes that have a strong and positive
183 correlation (correlation coefficient > 0.90)^{21,22}. In the present study, it was also
184 observed the same type of correlation between RI and PI (strong and positive),
185 but with a lower coefficient (correlation coefficient > 0.80) (Table 3).

186 It is important to highlight the fact that it was not observed significant
187 difference of RI and PI between arteries (renal, interlobar, arcuate), abiding by
188 the findings in humans, that there is no difference of these variables between
189 measurement sites²³. The same was observed in the canine species in a recent
190 study¹¹.

191 Although the literature provides renal RI and PI values for adult cats, these
192 studies do not specify whether or not there is difference of these values according
193 to the measurement sites in the feline species. Therefore, it is important to note
194 that even though arcuate arteries are smaller in diameter than the renal arteries,
195 both have the same value of reference for RI and PI. Difference of these Doppler
196 indexes between arteries of a same kidney, such as an increase of RI in an
197 arcuate artery, but not in the renal artery, may indicate the presence of a focal or
198 regional lesion.

199 To the author's knowledge and according to the literature consulted until
200 this study was written, there are no renal Doppler ultrasound studies in kittens,
201 with the vast majority of these studies performed in adult cats. However, as
202 summarized in Table 4, the RI and PI values in adult cats provided by the
203 literature are variable, can be influenced by chemical restraint and were obtained
204 in old ultrasound systems^{8,12,13,24,25}.

205

TABLE 4. Renal resistive index (RI) and pulsatility index (PI) available in the veterinary literature for adult health cats

<i>Author</i>	<i>Year</i>	RI		PI
		<i>Sedated</i>	<i>Non-sedated</i>	<i>Non-sedated</i>
Rivers²⁴	1997	< 0.69	< 0.71	
Mitchell¹²	1998		0.55 ± 0.07	0.80 ± 0.13 < 1.06
Pollard²⁵	2005		0.59 ± 0.05 (RK) 0.56 ± 0.06 (LR)	
Novellas⁸	2007		0.62 ± 0.04	1.02 ± 0.12
Carvalho and Chammas¹³	2011		0.54 ± 0.07 (Persian breed)	
RK = right kidney; LK = left kidney				

206

207 In view of consulted literature, it was observed that in the present study,
 208 G1, G2 and G3 have RI and PI's values above those described for adult cats,
 209 (Table 4), with the highest mean value of RI (0.75 ± 0.06) and PI (1.25 ± 0.19) in
 210 G1. It is also noted that in G4, G5 and G6, the RI values were within the higher
 211 reference range proposed by Rivers²³ and PI values were within the limits
 212 proposed by Mitchell¹². Also, G6 has the lowest variables, with values similar to
 213 those obtained by Novellas⁸.

214 The increase of renal RI in small animals may be related to acute kidney
 215 disease, vasculitis, pyelonephritis or even acute obstructive processes of the
 216 upper urinary tract^{13,15,24}. In addition, several systemic changes and even some
 217 anesthetic agents can influence the RI value^{13,14,15}. However, in humans it is
 218 established that this variation of the renal RI value can be also related to specific
 219 age periods, such as infancy, childhood and the senior years^{25,26}. In veterinary
 220 medicine the same was observed in puppies, which presented a mean RI value
 221 of 0.75 ± 0.05 at 4 months old while adult dogs present a value of 0.65 ± 0.05 ²⁸.
 222 A recent study in puppies demonstrated in detail the evolution of RI during the

first months of life, with higher renal RI values at birth and a gradual decline of values until the 3rd month, when the renal RI starts to show similar values to adult dogs¹¹. These findings are partially consistent with those observed in the present study, and only differ by the fact that kittens start to present renal RI values close to those of young adults from the 2nd month of life onwards. This divergence may be related to species-specific differences, given that cats have physiological particularities when compared to dogs.

Regardless of the species, this variation of RI matches the period of development of the renal vascular system, which consists of the opening of new afferent arteries and glomeruli, progressively increasing blood flow and decreasing vascular resistance^{4,7,11,29}. Therefore, as the kidneys are immature at birth, the blood flow suffers more resistance to enter the renal parenchyma, resulting in higher values of RI and PI. With tissue maturation, new arteries and glomeruli facilitate the blood entry, decreasing vascular resistance and, therefore, the values of RI and PI, allowing the kidneys to perform its functions.

Studies suggest that in kittens, the increase of renal blood flows happens gradually until the 2nd-3rd month of life, moment when the glomerular filtration rates start to be similar of adult cats⁵. Therefore, the RI and PI values obtained in the present study are consistent with the period of renal vascular maturation, justifying why higher values of RI and PI were observed in kittens (G1, G2, G3) than in young adults (G6), and surpass the values proposed in the literature for adult cats^{8,24}.

Conclusion

This study demonstrates a statistically significant difference in renal Doppler-base indexes between kittens up to 3 months old and young adults of

domestic cats. This difference is more evident in the first weeks of life, when the values of RI and PI are the highest, and is consistent with the period of renal maturation. Given the facts, it is recommended to use as an upper limit of 0.75 ± 0.06 for renal RI and 1.25 ± 0.19 for renal PI in kittens up to 3 months old.

Conflict of interest: The authors do not have any potential conflicts of interest to declare in respect of the research, authorship and/or publication of this manuscript.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Ethical approval: This work involved the use of non-experimental animal only (owned or unowned) and was approved by the ethical committee of this faculty, as specified in the manuscript.

Informed consent: Informed consent (either verbal or written) was obtained from the owner of legal custodian of all animals described in this work for the procedures undertaken. No animals or humans are identifiable within this publication, and therefore additional informed consent for publication was not required.

References

1. Marchal G. Verbeken E. Oyen R. Moerman F. Baert AL. Lauweryns J. Ultrasound of the normal kidney: a sonographic, anatomic and histologic correlation. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12(12): 999-1009.
2. Cianciolo RE and Mohr FC. Chapter 4 urinary system. In: Maxie MG (ed) *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals volume 2*. 6th ed. Saint Louis: Elsevier, 2016

- 273 3. Bude RO. Dipietro MA. Platt JF. Rubin JM. Miesowicz S. Lundquist C. Age
274 dependency of renal resistive index in healthy children. *Radiol* 1992; 184: 469-
275 473.
- 276 4. Eisenbrandt DL. Phemister RD. Postnatal development of the canine kidney:
277 quantitative and qualitative morphology. *Am J Anat* 1979; 154: 179-194.
- 278 5. Peterson ME. Kutzler MA. *Small animals pediatrics: the first 12 months of life*.
279 1st ed. Saint Louis: Elsevier, 2011.
- 280 6. John E. Goldsmith DI. Spitzer A. Quantitative changes in the canine glomerular
281 vasculature during development: physiologic implications. *Kidney Int* 1981; 20:
282 223-229.
- 283 7. Murat A. Akarsu S. Ozdemir H. Yildirim H. Kalender O. Renal resistive index in
284 healthy children. *Eur J Radiol* 2005; 53: 67-71.
- 285 8. Novellas R. Espada Y. De Gopegui RR. Doppler ultrasonographic estimation
286 of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats.
287 *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48(1): 69-73.
- 288 9. Chang YJ. Chan IP. Cheng FP. Wang WS. Liu PC. Lin SL. Relationship
289 between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Vet*
290 *Radiol Ultrasound* 2010; 51(3): 335-337.
- 291 10. Feliciano MAR. Cardilli DJ. Nepomuceno AC. Crivalero RM. Silva MAM.
292 Coutinho LN. Oliveira MEF. Vicente WRR. Echobiometrics kidney and renal
293 artery triplex doppler of canine fetuses. *Arq Bras Med Vet Zoot* 2014, 66(2):
294 445-449.
- 295 11. Agut A. Soler M. Fernandez-del Palacio J. Changes in renal resistive index
296 values in healthy puppies during the first months of life. *Anim*. 2020, 10(8): 1338-
297 1345.

12. Mitchell SK. Toal RL. Daniel GB. Rohrbach BW. Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39(5): 451-458.
13. Carvalho CF. Chammas MC. Normal Doppler velocimetry of renal vasculature in Persian cats. *J Fel Med Surg* 2011; 19: 399-404.
14. Tipisca V. Murino C. Cortese L. Mennonna G. Auletta L. Vulpe V. Meomartino L. Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. *J Fel Med Surg* 2015; 18(6): 471-475.
15. Mattoon JS. Nyland TG. *Small animal diagnostic ultrasound*. 3rd ed. Missouri: Elsevier Saunders. 2015.
16. Penninck D. D'anjou MA. *Atlas of small animal ultrasonography*. 2nd ed. Iowa: John Wiley & Sons Inc. 2015.
17. Carvalho CF. Cerri GG. Chammas MC. Doppler velocimetric parameters of aorta and renal arteries of Persian cats. *Ciência Rural* 2009; 39(4): 1105-1110.
18. Wood MM. Romine LE. Lee YK. Richman KM. O'boyle MK. Paz DA. Chu PK. Pretorius DH. Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms. *Ultrasound Q*. 2010; 26(2): 83-99.
19. Newman SJ. Confer AW. Panciera RJ. Urinary Sistem . In: McGavin MD And Zachary JF (org) *Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult*. 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
20. MAXIE, M.G; NEWMAN, S.J.; Chapter 11: the urinary system. In: MAXIE, M.G. (Ed.); JUBB, K.; PALMER, N.C. *Pathology of Domestic Animals*. 5 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
21. Ginther OJ. *Ultrasonic imaging and animal reproduction: Color-Doppler ultrasonography*. 1st ed. [unknown]:Cross Plains Equiservices, 2007.

- 324 22. Thompson RS. Trudinger BJ. Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices:
325 A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;
326 95(5): 581-588.
- 327 23. Knapp R. Plotzeneder A. Frauscher F. Helweg G. Judmaier W. Zur Nedden D.
328 Recheis W. Bartsch G. Variability of Doppler parameters in the healthy kidney:
329 an anatomic-physiologic correlation. *J Ultrasound Med* 1995; 14(6): 427-429.
- 330 24. Rivers BJ. Walter PA. Polzin DJ. King VL. Duplex Doppler estimation of
331 Pourcelot resistive index in dogs and cats with renal disease. *J Vet Int Med*
332 1997; 11: 250-260.
- 333 25. Pollard R. Nyland TG. Bernstein L. Gregory CR. Hornof WJ. Ultrasonographic
334 evaluation of renal autografts in normal cats. *Vet Rad Ultrasound* 2005; 40(4):
335 380-385.
- 336 26. Platt JF. Doppler ultrasound of the kidney. *Seminars Ultrasound, CT and MRI*
337 1997; 18(1): 22-32.
- 338 27. Tublin ME. Bude RO. Platt JF. The resistive index in renal Doppler
339 sonography: where do we stand? *Am J Roetgen* 2003; 180(4): 885-892.
- 340 28. Chang YJ. Chan IP. Cheng FP. Wang WS. Liu PC. Lin SL. Relationship
341 between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Vet*
342 *Radiol Ultrasound* 2010; 51(3): 335-337.
- 343 29. Evan AP. Stoeckel JA. Loemker V. Baker JT. Development of the intrarenal
344 vascular system of the puppy kidney. *Anat Rec* 1979; 194: 187-200.

CAPÍTULO 3



Trabalho Científico

*Mensurações ultrassonográficas Modo B em filhotes de até 3
meses de idade de gato pelo curto brasileiro*

Trabalho a ser enviado para a revista:
Journal of Feline Medicine and Surgery

**Renal ultrasonographic measurements in Brazilian Shorthair kittens up to
3 months of age**

*Mensurações ultrassonográficas renais em filhotes de até 3 meses de idade de
gato doméstico brasileiro*

Maria CR Castiglioni BVSc; Jeana P Silva BVSc, Maria J Mamprim PhD

Affiliations: São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, Brazil

Corresponding author adress: Maria Cristina Reis Castiglioni - São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science (Botucatu), Department Veterinary Surgery and Animal Reproduction, Rua Prof. Dr. Walter Maurício Correa s/nº, 18.618-681, Botucatu, SP, Brasil.

Email: maria.castiglioni@hotmail.com

Instruções para os autores:

<https://journals.sagepub.com/author-instructions/JFM>

1 **Abstract**

2 Objectives – The kidneys are considered immature organs at birth, undergoing
3 process of grow and maturation during the first few weeks of life. However, there
4 is little information demonstrating the influence of age on renal dimensions. This
5 article aims to compare the renal measurements of kittens up to 3 months old
6 with young adult cats.

7 Methods – Forty kittens and eight young adult cats were submitted to B-mode
8 ultrasound evaluation. All cats were of mixed breeds, 50% female and 50% male
9 and were divided in six age groups. The following renal variables were obtained:
10 renal length (RL), height (RH), width (RW) and volume (RV), cortical (CoT) and
11 medullar thickness (MdT), and corticomedullary ratio (CMr). The ratio and
12 correlation of RL to the aortic diameter (AoD) and to the length of the 5th and 6th
13 lumbar vertebra (LLV) were also performed.

14 Results – It was observed difference of RW, RV, CoT, MdT and CMr between all
15 age groups. The smallest kidney dimensions were obtained in the younger kittens
16 (up to 10 days of life): RL of $1.84\text{cm} \pm 0.40\text{cm}$; RH of $1.14\text{cm} \pm 0.17\text{cm}$; RW of
17 $1.25\text{cm} \pm 0.20\text{cm}$; and RV of $1.47\text{mL} \pm 0.68\text{mL}$. Strong correlation was observed
18 between RL-AoD and RL-LLV, allowing the creation of linear regression
19 equations and reference intervals of RL/AoD and of RL/LLV for each age group.

20 Conclusion and relevance – Difference of the renal dimensions is observed
21 between kittens and young adults, with gradual increase of renal size and
22 changes of the CMr with the corporal grow. It is also observed that CR/CVL ratio
23 can be used as an auxiliary method to infer renal length, within the age groups
24 studied.

25 **Keywords:** Kidney; ultrasound; dimension, length; volume

26 **Introduction**

27 Domestic cats have a higher predisposition to kidney diseases when
28 compared to dogs, being the chronic kidney disease (CKD) one of the most
29 common diseases in this species¹⁻³. Although the aging process predisposes the
30 renal parenchyma to injuries and CKD due to cellular senescence, several factors
31 can predispose to renal injuries even in young or adults' cats, such as the
32 environment, nutrition, other diseases, use of anesthetics, sedatives and
33 medicaments²⁻⁴. Genetics and phenotypes' factors must also be taken in account,
34 since they can predispose to congenital anomalies, resulting in morphological
35 and dimension alterations, like renal dysplasia or hypoplasia^{2,5}. The renal
36 ultrasonographic aspect in domestic cats is well described in adults, with
37 references of normality for renal dimensions available in the literature. However,
38 there is a lack of information about the renal sonographic aspect or even
39 dimensions in kittens, even though they are in a period of organic growth, and
40 thus, kidney grow⁵.

41 The kidneys are considered immature at birth, undergoing a gradual
42 process of growth and maturation during the first weeks of life⁶⁻⁹. During this
43 period, the glomeruli grow and are distributed throughout the cortex, the tubular
44 system develops and the nephrons undergo hyperplasia, changing the cortical-
45 medullary ratio and resulting in an increase in renal dimensions^{7,8,10}. In the 1980s,
46 studies in dogs demonstrated that the nephrons increase in size until the third
47 month of life, when they present an appearance similar to those of adults⁷. During
48 this period, renal corpuscles and tubules increase up to 250% and 300% in size,
49 and at the end of this period, puppies have a glomerular filtration rate similar to
50 that of adults^{5,7}. In cats, functional studies suggest that puppies start to have

51 filtration rates similar to those of adults between the 2nd and 3rd month of life⁵. In
52 view of this, the development of nephrons and tubules in cats could also persist
53 until that time, similar to domestic dogs.

54 To the author's knowledge, there are few studies that demonstrate the
55 influence of age both in dogs and cats using B-mode ultrasound. Given the
56 above, this article aims to assess the renal dimensional on ultrasound in kittens
57 during the first three months of life.

58 **Material and Methods**

59 **Animals**

60 All procedures in this in this cross-sectional study were approved by the
61 Ethical Committee for the Use of Animals in Research (CEUA) of the School of
62 Veterinary Medicine and Animal Science of the São Paulo State University –
63 UNESP (CEUA approval number: 0152/2019).

64 A total of forty-eight domestic cats of mixed breed (50% male and 50%
65 female), 40 kittens (between 5 days and 3 months of age) and 8 young adults
66 (between 1 and 3 years) were used in this study. The animals came from catteries
67 or private homes, and were divided into six groups according to age: G1) up to
68 10 days of life; G2) from 11 to 20 days of life; G3) from 21 to 30 days of life; G4)
69 between 1 and 2 months of life; G5) between 2 and 3 months of life and; G6)
70 between 1 and 3 years of life. Individuals from G1 to G5 (kittens) were considered
71 healthy by physical examination, hydration status assessment and Apgar scoring
72 system⁴. Members of G6 (young adults) were all castrated cats considered
73 healthy by physical examination, complete blood count, serum biochemistry,
74 urinalysis and were negative serology for feline immunodeficiency virus and feline
75 leukemia virus

76 **Renal dimensions measurements**

77 For the ultrasound examination, all cats were manually restrained in the
78 supine position, with the aid of a V-shaped foam pad, and only G6 was submitted
79 to a 12-hour fasting prior examination. In all groups the abdominal fur was clipped
80 and abound amount of acoustic coupling gel was applied. The ultrasound
81 examination was performed with a mobile ultrasound device (LogiqV2; GE
82 Medical System) with linear transducer (8-12MHz). All examinations were
83 performed at the cat's home or catterie, with feline-friendly handling, such quiet
84 environment, use of synthetic feline facial pheromone and quiet grooming
85 clippers.

86 Initially, both kidneys were located and evaluated in B-mode, ruling out
87 morphological or congenital injuries. Each kidney was then evaluated according
88 to size and renal proportion, using B-mode images (longitudinal and transverse
89 planes) with good definition of the cortical-medullary junction, where the following
90 dimensions were measured: length (RL) in the longitudinal plane; height (RH),
91 width (RW), cortical thickness (CoT), medullar thickness (MdT) and cortical-
92 medullary ratio (CMr) in the transverse plane (Figure 1). The volume (RV) was
93 obtained automatically calculated by the ultrasound device using the volume
94 formula for elliptical structures, after determination of RL, RH, RW (11).

95 Additionally, it was also obtained cross-sectional images of the abdominal
96 aorta (Ao) immediately caudal to the origin of the left renal artery, for
97 measurement of the aortic diameter (AoD) and determination of the renal-aorta
98 ratio (RL/AoD), as described by Barella¹² and Mareschal¹³ (Figure 1). The last
99 lumbar vertebrae were also located using abdominal approach, and the length of

the 5th and 6th lumbar vertebrae (LLV) were measured (longitudinal plan), and the kidney-lumbar vertebra (RL/CVL) ratio was obtained (Figure 1)¹².

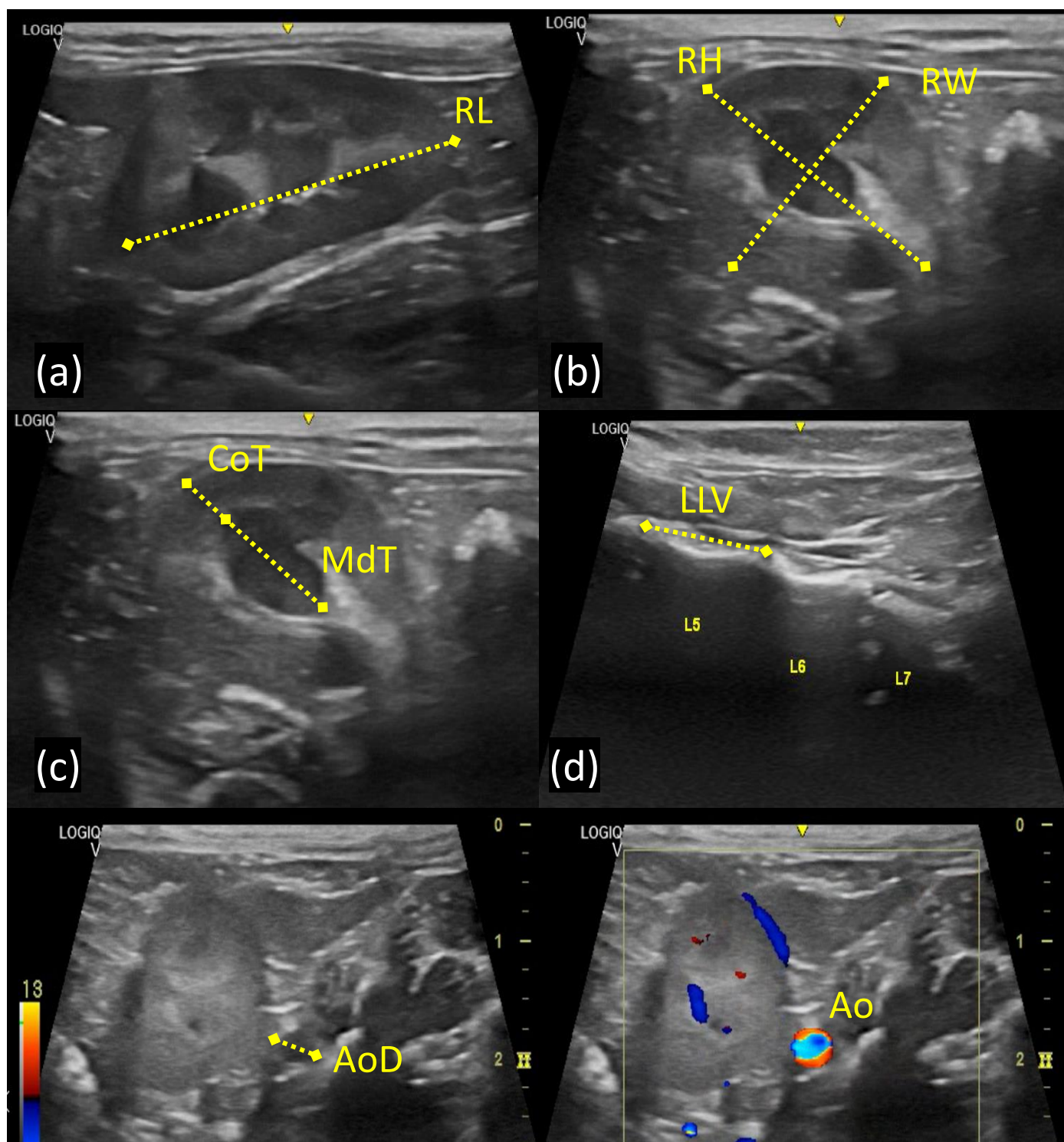


Figure 1. Longitudinal (a) and transverse (b, c) sonographic images of the left kidney of young adult cat, demonstrating measurement of renal length (RL), width (RW), height (RH) and cortical (CoT) and medullary (MdT) thickness. Longitudinal sonographic image (d) of vertebral bodies of the 5th (L5) and 6th (L6) lumbar vertebrae, demonstrating measurement of the length of the lumbar vertebra (LLV). Transverse sonographic image (e) of the aortic lumen immediately caudal to the insertion of the left renal vein, demonstrating the aorta (Ao) and the measurement of the aortic diameter (dAO).

103 After ultrasound examination, the following body parameters were
 104 obtained: body weight (kg), body length (BL) and tibia length (patella-calcaneal
 105 distance - TL) as described by Santarrosa¹⁴, to be correlated to RL.

106 **Statistical analysis**

107 The variables (RL, RH, RW, RV, CoT, MdT, CMr, AoD, LLV, RL/AoD and
 108 RL/LLV ratios) were submitted to Shapiro-Wilk normality test and quantitative
 109 descriptive analysis. According to the normality distribution, the variables were
 110 submitted to the Kruskal-Wallis test (non-parametric) and ANOVA (parametric)
 111 to compare kidneys (left and right), gender (male and female) and age groups
 112 (G1, G2 , G3, G4, G5 and G6). Spearman's correlation test was used to assess
 113 correlation between RL with LLV, AoD and body parameters (weight, BL, TL). All
 114 analyses were performed using statistical program (GraphPad Prism version 7),
 115 and were only considered significant with P value < 0.05.

116 **Results**

117 Most variables (RL, RH, RW, RV, AoD, LLV, RL/AoD and RL/LLV ratios)
 118 were parametrically distributed, while CoT, MdT, CMr were non-parametrically
 119 distributed. There was no statistical difference of the variables between kidneys
 120 or genders (P value > 0.05), allowing to obtain mean value of the for each group
 121 (Tables 1, 2 and 3).

122 The ANOVA test shows statistically difference of most variables (RW, RV,
 123 CoT, MdT, CMr, AoD, LLV, RL-AoD and RL-LLV ratios) between the groups (P
 124 value < 0.05). However, statistical difference was only observed in RH between
 125 G1-G2 and G5-G6 (P value < 0.05), and in RL between G1-G2, G3-G4 and G5-
 126 G6 (P value < 0.05).

127

[illegible]

[illegible]

133

134

135

136
137

TABLE 03. Aortic diameter, length of the 5th/6th lumbar vertebra, kidney-aorta ratio and kidney-lumbar vertebra ratio in 48 healthy cats of different age groups*

	G1 (up to 10 days)	G2 (11-20 days)	G3 (21-30 days)	G4 (1-2 months)	G5 (2-3 months)	G6 (1-3 years)
Aortic diameter¹ (cm)						
Mean ± SD	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.31 ± 0.06	0.40 ± 0.05
Md ± SE	0.21 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.32 ± 0.02	0.40 ± 0.01
Min - Max	0.18 – 0.27	0.23 – 0.33	0.18 – 0.34	0.24 – 0.32	0.24 – 0.40	0.32 – 0.46
Length of lumbar vertebra² (cm)						
Mean ± SD	0.43 ± 0.05	0.53 ± 0.08	0.62 ± 0.08	0.77 ± 0.09	0.88 ± 0.15	1.79 ± 0.38
Md ± SE	0.43 ± 0.01	0.52 ± 0.01	0.61 ± 0.01	0.79 ± 0.01	0.88 ± 0.03	1.78 ± 0.06
Min - Max	0.35 – 0.52	0.44 – 0.69	0.50 – 0.80	0.61 – 0.94	0.60 – 1.14	1.11 – 2.54
Kidney³-aortic diameter¹ ratio						
Mean ± SD	8.4 ± 2.0	8.2 ± 0.9	9.8 ± 1.6	8.9 ± 1.0	8.3 ± 1.3	8.6 ± 1.4
Md ± SE	8.0 ± 0.4	8.1 ± 0.2	10.1 ± 0.3	9.1 ± 0.2	8.2 ± 0.3	8.4 ± 0.3
Min - Max	4.7–12.7	6.0 – 9.3	6.2 – 12.4	7.2 – 7.3	6.0 – 10.4	6.2 – 10.9
Kidney³-length of lumbar vertebra² ratio						
Mean ± SD	4.2 ± 0.9	4.0 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.3 ± 0.4	2.9 ± 0.4	2.0 ± 0.4
Md ± SE	4.1 ± 0.8	4.1 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.2 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.0 ± 0.1
Min - Max	2.7–6.2	3.0 – 4.7	2.3 – 4.6	3.6 – 4.0	2.4 – 3.7	1.4 – 2.7

*Absence of statistical difference between gender (female, male) – P value < 0.05

¹Diameter (cm) of the abdominal aorta, obtained by cross-section, caudal to the insertion of the left renal artery;

²Length (cm) of the 5th/6th lumbar vertebra = no statistically difference was observed between the vertebrae (P value > 0.05);

³Renal length (cm), obtained by the sagittal section (Table 1).

SD = standard deviation; Md = median; SE = standard error; Min = minimum value; Max = maximum value

138

Due to the difference observed by the ANOVA test, reference intervals (mean $\pm$ 2 standard deviations) of the CR-CVL ratio (11) must be considered specific for each age group (Table 3): G1) the interval 3.4 - 5.1; G2) 3.5 - 4.5; G3) 3.2 - 4.1; G4) 2.9 - 3.7; G5) 2.5 - 3.3 and GC) 1.6 - 2.3.

Spearman's test indicates a strong positive linear correlation between RL and BL, body weight (BE), LLV, TL and AoD (Table 4). Linear regression analysis confirmed this finding, however, in the case of RL-BW and RL-AoD, both presented a low r^2 , which indicates a low influence of BW and AoD on the RL (Table 4). Through the values obtained by linear regression analysis, it was possible to create the following regression equations, demonstrating the relationship of CR with CC, CVL and CT:

$$RL = BL \times 0.052 + 1.29$$

$$RL = LLV \times 1.065 + 1.54$$

$$RL = TL \times 0.1678 + 1.23$$

TABLE 04. Spearman correlation between renal length and body morphometric variables obtained in 48 healthy cats

	RL x BW	RL x BL	RL x LLV	RL x TL	RL x AoD
Spearman' R	0.88	0.84	0.85	0.89	0.69
P value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
R²	0.52	0.81	0.73	0.80	0.54
A	0.271	0.052	1.065	0.1678	5.824
B	2.160	1.296	1.544	1.234	0.767

RL = renal length (cm); BW = body weight (kg); BL = body length (cm); LLV = length of lumbar vertebra (cm); TL = tibial length (cm); AoD, aortic diameter (cm)

Discussion

Conventional ultrasound examination is considered a standard procedure in the assessment of the urinary system of small animals, providing morphological and dimensional information, facilitating the characterization of focal changes and diffuse processes¹⁵⁻¹⁸. However, there is a lack of information about the B-mode ultrasound references of normality in kittens, given that most studies are in adults or elderly cats.

162 In the present study, it was possible to observe the influence of age on
163 the renal sonographic aspect in young cats, with smaller renal dimensions and
164 different proportions in kittens when compared to young adults. A gradual
165 increase in dimensions, cortical thickening and alteration of the CMr was also
166 observed with aging in the present study. In humans, the same is observed
167 between age groups, with smaller kidneys, thinner cortical and corticomedullary
168 disproportion in neonates and children^{8,19-21}.

169 It is noted that the kittens in G1 have kidneys about twice as small as those
170 of young adults (G6). In addition, the renal cortex is twice times thinner after birth,
171 associated with a corticomedullary disproportion, unlike in G6, that has a CMr of
172 about 1:1, that is, a cortex zone of similar thickness of renal medulla, as described
173 in the literature^{16,17}. Likewise, the thickening of the renal cortex in kittens less than
174 3 months old could be considered an alteration, probably of congenital origin.

175 In humans, renal dimensional differences may persist until adult weight is
176 reached, when the physiological growth period ends^{19,20,22,23}. In small animals,
177 body growth is divided into two periods, one of rapid growth and the other of
178 slow⁵. In domestic kittens, the rapid growth phase persists until the 5th-6th month
179 of life, when it reaches 75% of the adult weight^{5,24}. From the 6th month of life
180 onwards, the period of slow growth begins, that continue up to the 12th month of
181 life in most domestic cats, except for larger individuals or in large breeds (Maine
182 Coon), which can persist until the 18th month of life, when the kittens are finally
183 considered young adults^{5,24}

184 Due to the sampling limitation, it was not possible to determine when the
185 renal dimensions of kittens start to have the same values as young adults, but it

186 was observed that the studied variables are still different between kittens in G5
187 and young adults in G6.

188 Young adults in G6 have mean RL and CoT values within the reference
189 range established for adult cats^{4,16,17,25-27}. In the case of MdT and CMr, the values
190 obtained are similar to those described by Yan⁴, but different from those
191 described by Park²⁸ and Tanvetthayanont²⁷, who used a different method to
192 measure MdT.

193 In the present study, no statistical difference was observed of the
194 measurements between kidneys or genders, although some authors report that
195 there may be a small difference in LR between kidneys, even if it is not considered
196 statistically relevant^{4,28,29}. In comparison, some studies have observed the
197 difference of RL between genders and reproductive status, with the RL being
198 smaller in females than in males, and smaller in castrated than in intact cats<sup>25-
199 27,31</sup>.

200 The literature reports that the difference in kidney dimensions between the
201 genders is due to hormonal influence, and some studies that used mice and rats
202 demonstrate that androgens positively influence kidney dimensions and
203 estrogens can negatively influence them, resulting in sexual dimorphism^{31,32}.
204 These studies also demonstrate that castration of adult males results in reduction
205 of renal weight and dimensions, decreasing sexual dimorphism³¹.

206 The absence of gender differences observed in this study may be related
207 to the fact that most of the studied cats consists of prepubertal kittens (less than
208 5 months old), or young adults neutered during the onset of puberty (5- 6 months
209 old). Therefore, it is believed that gonadal hormone levels were insufficient to
210 significantly influence renal dimensions in this study³⁰⁻³².

211 Compared to the canine species, the domestic cat is a species of stable
 212 body conformation, except for some breeds that are smaller (Singapore or
 213 Munchkin) or larger (Highlander or Maine Coon). Currently, the literature provides
 214 a relatively large range of RL for adult cats in ultrasound examination, ranging
 215 from 3.0 to 4.5 cm, but can measure up to 5.3 cm^{16,17,25}. In the canine species, in
 216 an attempt to minimize subjectivity in the determination of kidney size,
 217 quantitative methods were created to assess the CR in relation to autologous
 218 parameters, such as the RL-AoD ratio and RL-LLV ratio^{12,13}.

219 Through ultrasound examination in domestic dogs, Mareschal¹³
 220 demonstrated that the RL has a strong positive correlation with the AoD.
 221 Mareschal¹³ and later, Barella¹² observed a wide range of normality in the RL-
 222 AoD ratio (5.5 – 9.1), limiting its use in routine ultrasound. In the same study by
 223 Barella¹², the correlation between RL and the length of L5 and L6 (LLV) was also
 224 evaluated, demonstrating the presence of a moderate to strong positive linear
 225 correlation and obtaining a smaller reference interval (1.3 - 2, 7) that is more
 226 reliable for use in routine. In the present study, a moderate positive linear
 227 correlation was obtained between LR-AoD (Pearson's R: 0.69) and a strong
 228 positive correlation between RL-LLV (Pearson's R: 0.85), regardless of age
 229 group. The range of RL-AoD ratio (7.9 - 9.4) and RL-LLV ratio (1.6 - 2.3) that are
 230 obtained in G6 is narrower than those described for adult dogs^{12,13}, which would
 231 make its use more viable in cats, and could be correlated to its greater uniformity
 232 in size.

233 A recent study in adult domestic cats (half neutered and half intact)
 234 obtained a RL-AoD ratio (11.69 ± 1.49) greater than that obtained in the present
 235 study (8.6 ± 1.4)²⁷. This difference may be related to the reproductive status of

236 the cats, given that in this study only castrated animals were used and that the
237 linear regression analysis of the RL-AoD correlation showed a low r^2 (0.54), which
238 indicates that there are other variables that significantly influence this correlation
239 besides the RL.

240 Therefore, although its correlation is greater and its range is smaller in cats
241 than in dogs, we can assume that the RL-AoD ratio would be less accurate than
242 the RL-LLV ratio (r^2 of 0.73) in domestic cats.

243 Since the RL-LLV ratio obtained a stronger correlation, and its
244 measurement is easier than measuring the diameter of the aorta¹², we can
245 suggest that in the renal ultrasound examination of cats, it would be better to use
246 the RL-LLV ratio instead of RL-AoD ratio. Therefore, we can assume that kidneys
247 from castrated adult cats with a RL-LLV ratio lower than 1.6 are reduced and,
248 above 2.3 are increased.

249 Since cats have greater body uniformity, other methods could also be used
250 to assess or even predict kidney dimensions. In dogs, it was tried to use body
251 weight as a comparative method; however, due to the variation in size and the
252 growing number of overweight or obese individuals, this variable became less
253 accurate¹⁴. Although it is reported in dogs that body weight has a strong linear
254 correlation with renal measurements (Pearson's r 0.86 to 0.89), the linear
255 regression analysis (R^2 between 0.60 to 0.73) demonstrated that there are other
256 factors, in addition to body weight, have a significant influence on renal
257 dimensions³³. The same was observed in the present study with cats, with a high
258 Spearman's R (0.88), but a moderate R^2 (0.52).

259 Other morphometric variables can also be influenced by the adipose
260 tissue, such as the thoracic, abdominal and pelvic perimeter, making these

variables unusable for overweight or obese animals¹⁴. However, there are variables that are not so influenced, such as BL and TL, the first being obtained by measuring the distance between the base of the skull or between the scapulae and the base of the tail, and the second obtained by the distance between the aspect proximal of the patella and the distal aspect of the calcaneus¹⁴. Both variables studied showed a strong correlation with RL, however, TL was easier to be obtained than BL, besides being faster to be measured and less stressful for the cat.

Conclusion

This study demonstrates difference of renal dimensions of cats between kittens and young adults, with an increase in kidney dimensions, thickening of the renal cortex and changes in the corticomedullary ratio with growth. It was also observed that the ratio between renal length and L5 or L6 length ratio values can be used as an auxiliary method to infer renal length, regardless of the age group studied.

Conflict of interest: The authors do not have any potential conflicts of interest to declare in respect of the research, authorship and/or publication of this manuscript.

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Ethical approval: This work involved the use of non-experimental animal only (owned or unowned) and was approved by the ethical committee of this faculty, as specified in the manuscript.

285 **Informed consent:** Informed consent (either verbal or written) was obtained from
 286 the owner of legal custodian of all animals described in this work for the
 287 procedures undertaken. No animals or humans are identifiable within this
 288 publication, and therefore additional informed consent for publication was not
 289 required.

290 **References**

- 291 1. Brown CA. Elliot J. Schmiedt CW. Brown SA. Chronic kidney disease in aged
 292 cats: clinical features, morphology and proposed pathogenes. *Vet Pathol*
 293 2016; 53(3): 309-326.
- 294 2. Jepson RE. Current understanding of pathogenesis of progressive chronic
 295 kidney disease in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46(6): 1015-
 296 1048.
- 297 3. Sparkes AH. Caney S. Chalhoub S. Elliot J. Finch N. Gajanayake I. Langston
 298 C. Lefebvre HP. White J. Quimby J. ISFM Consensus Guidelines on the
 299 Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med*
 300 *Surg.* 2016;18(3):219-239.
- 301 4. Yan GY. Chen KY. Wang HC. Ma TY. Chen KS. Relationship between
 302 ultrasonographically determinated renal dimensions and International Renal
 303 Interest Society stages in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*
 304 2020; 34(4): 1464-1475.
- 305 5. Peterson ME. Kutzler MA. *Small animals pediatrics: the first 12 months of life.*
 306 1st ed. Saint Louis: Elsevier. 2011.
- 307 6. Eisenbrandt DL. Phemister RD. Postnatal development of the canine kidney:
 308 quantitative and qualitative morphology. *Am J Anat* 1979; 154: 179-194.

- 309 7. Hay DA. Evan AP. Maturation of the glomerular visceral epithelium and
310 capillary endothelium in the puppy kidney. *Anat Rec* 1979; 193: 1-22.
- 311 8. Marchal G. Verbeken E. Oyen R. Moerman F. Baert AL. Lauweryns J.
312 Ultrasound of the normal kidney: a sonographic, anatomic and histologic
313 correlation. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12(12): 999-1009.
- 314 9. Choudhury D. Levi M. Tuncel M. Chapter 23 aging and kidney disease. In: Yu
315 A. Chertow G. Luyckx V. Marsden P. Skorecki K. Taal M (Eds). *Brenner e
316 Reactor's the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
- 317 10. Cianciolo RE. Benali SL. Aresu L. Aging in the canine kidney. *Vet Pathol*
318 2016, 53(2): 299-308.
- 319 11. Nyland TG. Kantrowitz BM. Fisher P. Olander H. Hornof WJ. Ultrasonic
320 determination of kidney volume in dog. *Vet Radiol Ultrasound* 1989; 30(3):
321 174-180.
- 322 12. Barella G. Lodi M. Sabbadin LA. Faverzani S. A new method for
323 ultrasonographic measurement of kidney size in healthy dogs. *J Ultrasound*
324 2012; 15: 186-191.
- 325 13. Mareschal A. D'anjou MC. Moreau M. Alexander K. Beauregard G.
326 Ultrasonographic measurement of kidney-to-aorta ratio as a method of
327 estimating renal size in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48(5): 434-438.
- 328 14. Santarossa A. Parr JM. Verbrugghe, A. The importance of assessing body
329 composition of dogs and cats and methods available for use in clinical practice.
330 *J Am Vet Med Ass* 2017; 251(5): 521-529.
- 331 15. Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 2011;
332 41: 1-14.

- 333 16. Mattoon JS. Nyland TG. *Small animal diagnostic ultrasound*. 3rd ed.
334 Missouri: Elsevier Saunders. 2015.
- 335 17. Penninck D. D'anjou MA. *Atlas of small animal ultrasonography*. 2nd ed.
336 Iowa: John Wiley & Sons Inc. 2015.
- 337 18. Sparkes AH. Caney S. Chalhoub S. Elliott J. Finch N. Gajanayake I.
338 Langston C. Lefebvre HP. White J. Quimby J. ISFM consensus guidelines on
339 the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Fel Med*
340 *Surg* 2016; 18(3): 219-239.
- 341 19. Rosenbaum DM. Korngold E. Teele RL. Sonographic assessment of renal
342 length in normal children. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 457-469.
- 343 20. Han BK. Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of
344 normal kidneys in children. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 611-616.
- 345 21. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness,
346 and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative
347 ultrasound values? *Am J Radiol* 2010; 194: 509-515.
- 348 22. Vade A. Lau P. Smick J. Ryva J. Sonographic renal parameters as related
349 to age. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 212-215.
- 350 23. Erwin BC. Carrol BA. Muller H. A sonographic assessment of neonatal
351 renal parameters. *J Ultrasound Med* 1985; 4(5): 217-220.
- 352 24. Witzel AL. Bartges J. Kirk C. Hamper B. Murphy M. Raditic D. Chapter 16
353 nutrition for the normal cat. In: Little S. *The cat: clinical medicine and*
354 *management*. 1st ed. Missouri: Elsevier Saunders. 2012.
- 355 25. Debruyne K. Haers H. Combes A. Paepe D. Peremans K. Vanderperren, K.
356 Saunders J. Ultrasonography of the feline kidney: technique, anatomy, and
357 changes associated with disease. *J Feline Med Surg* 2012; 14(11): 794-803.

- 358 26. Stocco AV. Sousa CAS. Gomes MS. Souza P Jr. Figueiredo MA. Is there
359 a difference between the right and left kidney? A macroscopic approach in
360 Brazilian Shorthair Cat. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2016; 68(5): 1137-1144.
- 361 27. Tanvetthayanont P. Ponglowhapan S. Thanaboonipat C.
362 Choisunirachcon N. Impact of gonadal status on ultrasonographic renal
363 parenchymal dimensions in healthy cats. *J Fel Med Surg* 2020; 22(12): 1148-
364 1154.
- 365 28. Park IC. Lee HS. Kim JT. Nam SJ. Choi R. Oh KS. Son CH. Hyun C.
366 Ultrasonographic evaluation of renal dimension and resistive index in clinically
367 healthy Korean domestic short-hair cats. *J Vet Sci* 2008; 9: 415-419.
- 368 29. Griffin S. Feline abdominal ultrasonography: what's normal? What's
369 abnormal? *J Fel Med Surg* 2020; 22: 409-427.
- 370 30. Shiroma JT. Gabriel JK. Carter RL. Scruggs LS. Stubbs PW. Effect of
371 reproductive status on feline renal size. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40(3):
372 242-245.
- 373 31. Jean-Faucher C. Berger M. Gallon C. Turckheim M. Jean C. Sex-related
374 differences in renal size in mice: ontogeny and influence of neonatal
375 androgens. *J Endocrinol* 1987; 115(2): 241-246.
- 376 32. Shukla A. Shukla GS. Radin NS. Control of kidney size by sex hormones:
377 possible involvement of glucosylceramide. *Am J Physiol* 1992; 262(1): F24-
378 F29.
- 379 33. Sampaio KMOR. Araujo RB. Ultrasonographic measurement of linear
380 characteristics and renal volumetry in dogs. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2002;
381 54(3): 248-254.