



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA
INSTITUTO DA SAÚDE E PRODUÇÃO ANIMAL

ARIANA CRISTINE GOMES LUZ

SÍNDROME DE PANDORA E CAMINHOS PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

BELÉM
2019

ARIANA CRISTINE GOMES LUZ

SÍNDROME DE PANDORA E CAMINHOS PARA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal Rural da Amazônia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Deborah Mara Costa de Oliveira

BELÉM

2019

Luz, Ariana Cristine Gomes

Síndrome de pandora e caminhos para investigação clínica / Ariana Cristine Gomes Luz. - Belém, 2019.

34 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural da Amazônia, 2019.

Orientadora: Débora Mara Costa de Oliveira

1. Felinos 2. Cistite idiopática felina 3. Síndrome urológica felina
4. Comportamento animal I. Título. II. Oliveira, Débora Mara Costa

CDD – 636.8

ARIANA CRISTINE GOMES LUZ

Síndrome de Pandora e Caminhos para Investigação Clínica

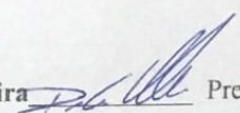
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural da Amazônia, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

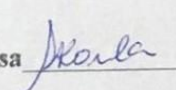
Área de concentração: Medicina de pequenos animais.

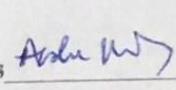
26/02/2019

Data da Aprovação

Banca Examinadora:

Profa.Dra. Déborah Mara Costa de Oliveira  Presidente/Orientador
Universidade Federal Rural da Amazônia

Dra. Sinerey Karla Salim Aragão de Sousa  Membro Titular
Universidade Federal Rural da Amazônia

Prof.Dr.Phd André Marcelo Conceição Meneses  Membro titular
Universidade Federal Rural da Amazônia

À minha mãe, por ter caminhado sem nunca soltar
minhas mãos.

A Deus, às deusas, aos orixás, aos bons espíritos,
à mãe natureza e aos animais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha linda mãe, Rosilene Gomes, que sempre sacrificou tudo para que eu pudesse ser feliz e chegar onde estou, por ser exemplo de mulher aguerrida, obstinada e absolutamente amável e incrível! por ser exemplo do que é o amor! Amo a senhora mais que tudo e sou muito grata por tudo!; agradeço também a minha irmã, Emanuelle Luz, que me ensinou sobre a saudade, sobre ser paciente, sobre ser, também, uma mulher extremamente forte com toda sua sensibilidade. Obrigada por tanto!

Agradeço ao Gabriel Duarte que esteve comigo tornando tudo um pouco menos pesado e encorajando nos momentos mais difíceis. Toda minha gratidão! muito obrigada por existir na minha vida, sem dúvida, o caminho não seria o mesmo sem você por perto. Agradeço também a família Duarte por ter dado abrigo e carinho em tantos momentos!!

Agradeço a minha tia, Roseane Gomes, por ter sido essa segunda mãe, suportando algumas dores de cabeça e comemorando as vitórias e aos meus tios, especialmente ao tio Marquinhos que foi de fundamental ajuda nessa fase final de curso, obrigada por tudo!!

À minha orientadora, Déborah Mara, uma mulher otimista, positiva, forte e segura, que eu tenho extrema admiração!e, além de tudo, muitíssimo inteligente! Obrigada pelos ensinamentos farmacológicos e por ser tão inspiradora! Obrigada por me ajudar a concluir essa fase da vida. Minha total admiração enquanto pessoa e profissional.

Agradeço aos meus amigos que foram uma verdadeira família aqui em Belém. Amo vocês. Nenhum passo da minha trajetória teria sido tão ímpar se não fossem vocês.

À minha Safirinha, que tornou o interesse pela urologia e nefrologia uma paixão, você sempre será nosso “au au”. Minha gatinha Angra que já está há tanto tempo conosco e espero que fique sempre mais. Rebequinha, sapeca e protetora, obrigada por cuidar da minha família em Macapá, mesmo que a gente saiba que você late pro vizinho, mas quando a gente vira as costas fica balançando o rabo pra ele.

Enfim, agradeço a todos que fizeram parte da minha jornada até aqui, bons e ruins: todos vocês me ajudaram a construir a mulher que sou e de quem tenho muito orgulho.

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender”

(Marie Curie)

RESUMO

A Síndrome de Pandora constitui uma das causas de cistite intersticial felina. Atualmente tem sido considerado a influência do estresse na alteração do comportamento felino e sua relação com a manifestação da doença, sendo a vesícula urinária considerada o órgão alvo de desenvolvimento das maiores complicações da doença e de onde derivam os principais sinais clínicos que incluem: hematúria, polaciúria, periúria e estrangúria. Elementos que contribuem para o estabelecimento da síndrome abrangem a predisposição individual e fatores hormonais, nutricionais e ambientais, que culminam com o surgimento de estresse. Por esta razão a identificação de fatores geradores de estresse e a compreensão da etiopatogenia auxilia no manejo necessário para diminuir a incidência e reicidiva. Tendo em vista que as afecções do trato urinário de felinos expressam sinais e sintomas semelhantes independente da causa, o diagnóstico da cistite associada a síndrome de Pandora se dá por exclusão de outras enfermidades. Embora não haja cura, há tratamento multimodal com a finalidade de reduzir o estresse do animal acometido. Amplificar as informações atuais a respeito das hipóteses relacionadas a etiopatogenia da doença, como a hipótese psicoimunoneuroendocrina, são necessárias principalmente porque muitos animais são diagnosticados e tratados erroneamente. A síndrome de Pandora requer um olhar menos técnico e mais psíquico, voltado para a condição comportamental do animal e demanda uma melhor relação interpessoal do veterinário com o tutor, assim possibilitando a aproximação a diagnóstico correto. Conhecer, estudar e pesquisar profundamente essa alteração trará benefícios para saúde do gato e para as relações entre o animal e ser humano.

Palavras-chave: Felinos. Cistite idiopática felina. Síndrome urológica felina. Comportamento animal

ABSTRACT

Pandora's syndrome is one of the causes of feline interstitial cystitis. The influence of stress on the alteration of the feline behavior and its relationship with the manifestation of the disease has been considered. The urinary vesicle is considered the target organ of development of the major complications of the disease and from which the main clinical signs that include: hematuria, polyuria, periury and strangury. Elements that contribute to the establishment of the syndrome embrace individual predisposition and hormonal, nutritional and environmental factors, culminating with the emergence of stress. For this reason, the identification of stress-generating factors and the understanding of the pathogenesis helps in the management necessary to reduce incidence and recidivism. Since feline urinary tract disorders express similar signs and symptoms regardless of cause, the diagnosis of cystitis associated with Pandora's syndrome is due to exclusion of other diseases. Although there is no cure, there is multimodal treatment with the purpose of reducing the stress of the affected animal. Amplifying current information regarding hypotheses related to the etiopathogenesis of the disease, such as the psychoimmunoneuroendocrine hypothesis, are necessary mainly because many animals are misdiagnosed and treated. Pandora's syndrome requires a less technical and more psychic approach, focused on the animal's behavioral condition and demands a better interpersonal relationship between the veterinarian and the guardian, thus making it possible to approach the correct diagnosis. Knowing, studying and deeply researching this change will bring benefits to the cat's health and to the relationship between animal and human.

Keywords: Felines. Feline idiopathic cystitis. Feline urologic syndrome. Animal behavior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Revisão de literatura	
2.1 Cronologia.....	13
2.2 Fisiologia da micção.....	14
2.3 Particularidades dos gatos.....	15
2.4 Fisiopatologia do estresse e seu papel na Síndrome de Pandora.....	18
2.5 Hipótese psicoimunoneuroendócrina	18
2.6 Hipótese inflamação neurogênica.....	20
2.7 Hipótese defeito na barreira de glicosaminoglicanos.....	21
2.8 Fatores de risco.....	24
2.9 Caracterização comportamental de doença.....	26
3. Cistite intersticial humana.....	29
2. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Pandora¹ constitui uma das explicações para ocorrência de cistite intersticial (CI), uma enfermidade de etiologia idiopática. Estudos epidemiológicos demonstram que há predisposição para gatos de raça, macho e diferentes faixas etárias serem acometidos pela alteração (CAMERON et al., 2004; DEFAUW et al., 2011). No Brasil, a casuística não apresenta predisposição racial, pode acometer machos e fêmeas na mesma proporção, e idade de 2 a 6 anos (BALBINOT et al., 2006).

A prevalência desta enfermidade pode chegar a 70% dos felinos atendidos em clínicas com problemas urinários (CAMERON et al., 2004; LUND et al., 2015; SPARKES, 2018). Gatos apresentam um ou mais dos seguintes sinais: hematúria, polaciúria, periúria, estrangúria, de forma aguda, crônica ou intermitente, cistite ulcerativa ou não ulcerativa, além de alterações em outros sistemas orgânicos.

Para se chegar ao diagnóstico é necessário realizar exames que envolvam histórico completo, hemograma, bioquímico, exames de imagens (raio-x usando cistografia positiva, negativa e de duplo contraste, ultrassom) urinálise, cultura urinária (suspeita de presença de infecção bacteriana secundária), biópsia da vesícula urinária, em caso de investigação de neoplasias; cistoscopia. Não existindo a possibilidade de uma causa subjacente específica confirmada, constata-se a presença da cistite intersticial (OLIVEIRA et al., 2007; BUFFINGTON, 2011; SPARKES, 2018).

No histórico de animais acometidos com a Síndrome de Pandora (CI) nota-se alteração comportamental, sendo referido pelo tutor durante anamnese, entre outros, a micção em local inapropriado, medo e fugas, letargia, diminuição da interação social, agressividade, redução no consumo de água e alimentos e lambedura excessiva (STELLA; LORD; BUFFINGTON, 2011; AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016).

Em avaliação de hemograma não aparecem achados relevantes, a não ser que ocorra alguma outra doença em comorbidade; o exame bioquímico pode exibir aumento de creatinina, em caso de comprometimento renal devido obstrução, os exames de imagem são indicados para avaliar presença de cálculos, divertículos (má formação) e neoplasias (HOSTUTLER; CHEW; DIBARTOLA, 2005), a urinálise apresenta alguns achados inespecíficos como cristais de

¹ Encontram-se na literatura termos como: síndrome urológica felina, cistite idiopática, doença do trato urinário inferior (OSBORNE et al., 1984; BUFFINGTON, 2011; REINES; WAGNER, 2018).

estruvita, em animais que apresentam concomitante à síndrome obstrução uretral, identificou-se hematúria, piúria, presença de plugs uretrais (DEFAUW et al., 2011), os animais podem nem mesmo sequer apresentar alguma alteração. O exame de cistoscopia de animais com a síndrome apresenta petéquias, equimoses, edema, entre outros sinais da inflamação, além de pequenos urólitos e sedimentos. No entanto, esses sinais são inespecíficos podendo estar presentes em qualquer outra doença urinária como cistites bacterianas e tumores em bexiga (JUNIOR; HAGIWARA, 2004; SILVA et al., 2013).

Tal condição em muito se assemelha à cistite intersticial ou bexiga dolorosa que acomete humanos, principalmente mulheres acima de 40 anos. Acredita-se que a ocorrência da doença em mulheres majoritariamente nesta faixa etária dá-se em decorrência da demora para se alcançar o diagnóstico que ocorre a partir da exclusão de outros relacionados ao trato urinário inferior e apresenta curso crônico (KRAYCHETE, 2017).

Sugere-se que gatos que apresentam temperamento agressivo, ansioso ou amedrontado em combinação com fatores externos geradores de estresse ou ainda, animais que vivenciaram experiências adversas no início da vida, tais como desmame prematuro, subnutrição e abandono, sejam mais suscetíveis a desenvolver a síndrome, pois estes fatos contribuem para diminuir, mais a frente, a capacidade de enfrentamento e adaptação fisiológica em situações desfavoráveis, além de permearem alterações duradouras de resposta ao estresse, que possibilitem a síndrome e por conseguinte o estabelecimento da CI. (BUFFINGTON, 2007; FORRESTER; TOWELL, 2015; BUFFINGTON, 2018; SPARKES, 2018).

Há diferentes hipóteses sobre a etiopatogenia da CI. A hipótese que sustenta a Síndrome de Pandora como possível causa, é a chamada hipótese psicoimunoneuroendocrina, a qual considera a influência do estresse na alteração do comportamento felino e sua relação com a manifestação da doença no órgão tido como alvo: a vesícula urinária.

Esta pesquisa visa contribuir para a compreensão da etiopatogenia da cistite intersticial felina relacionada a Síndrome de Pandora.

1.1 Revisão de literatura

2.1 Cronologia

Por volta de 1970, Willeberg e Priester realizaram levantamento epidemiológico para classificar doenças que acometem o trato urinário inferior de felinos. Classificaram em dois tipos de alteração, animais que apresentavam sinais que em sua maioria consistiam de anúria e disúria com distensão vesical (obstrução uretral), e aqueles com apresentação de polaciúria, com ou sem hematúria (cistite) como “Síndrome Urológica Felina” (FUS). O problema desse termo estava em não indicar qual localização do órgão era afetado, e fazer diferentes combinações de sinais clínicos para doenças com causas fundamentalmente diferentes (LEKCHAROENSUK; OSBORNE; LULICH, 2001).

Em meados de 1980 houve a tentativa de nova classificação. OSBORNE et al., (1984) acreditavam que “síndrome urológica felina” era uma terminologia muito ampla e faltava uma base patogênica adequada, sendo assim, empregaram o novo termo “doença do trato urinário inferior de felinos” (FLUTD ou DTUIF), baseados na hipótese de ser uma desordem resultante de diferentes causas o que possibilitaria uma abordagem utilizando protocolos individualizados. A FLUTD, no entanto, continuou com termos vagos para definição da doença (REINES; WAGNER, 2018).

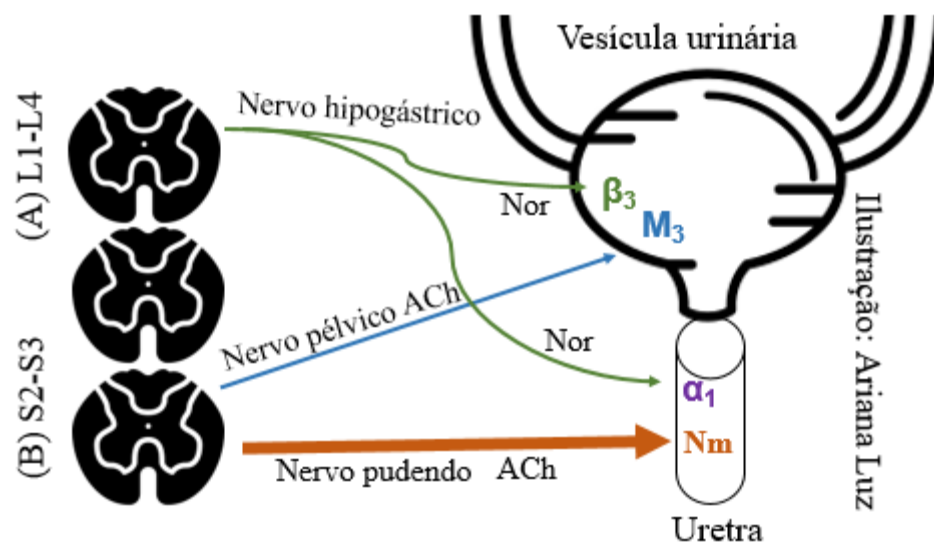
A partir dos anos 90 surge a definição “cistite intersticial felina” ou “cistite idiopática” tendo como modelo a desordem urinária em humanos (HAGIWARA, 2004; BUFFINGTON; WESTROPP; CHEW, 2014), e teve enfoque nas características da bexiga do animal, a partir dos exames cistoscópios em que era relatado petéquias em região de submucosa (glomerulações) e a presença de estresse estava implicada no surgimento da afecção (BUFFINGTON, 2017).

Em 2011, houve a mudança do termo para Síndrome de Pandora, visto que todas as tentativas de classificação remetiam somente ao trato urinário, sendo que se verificou a apresentação de manifestações clínicas além desse sistema e estão interligadas a fatores externos (BUFFINGTON, 2011). A suspeita do estresse aparecer como causa subjacente ao aparecimento da doença já tem sido estudado antes da proposição da nova terminologia (JUNIOR; HAGIWARA, 2004).

2.2 Fisiologia da micção do gato

Participa do processo fisiológico da micção um sistema complexo que envolve o sistema nervoso periférico somático (fibras mielinizadas δ (delta) e não mielinizadas denominadas fibras C), e sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático que atuam coordenadamente com o sistema nervoso central (centro de micção periaquedutal cinza e pontino) modulando a micção (figura 1). (FOWLER; GRIFFITHS; DE GROAT, 2008; DE GROAT; GRIFFITHS; YOSHIMURA, 2014; BECKEL; HOLSTEGE, 2015; DE GROAT; YOSHIMURA, 2015; JANSSEN; SCHALKEN; HEESAKKERS, 2016).

FIGURA 1 – Vias eferentes e mecanismos de modulação da micção no gato.



Fonte: O autor.

(A) Fibras pós-ganglionares adrenérgicas (nervo hipogástrico) partem do seguimento L1-L4 da medula espinhal e liberam noradrenalina (NOR) que estimula os receptores adrenérgicos β_3 a relaxar o músculo detrusor e α_1 a contrair a uretra durante fase de enchimento vesical armazenando a urina. (B) Dos seguimentos sacrais S2-S3 partem os nervos pélvico e pudendo, que liberam Acetilcolina (ACh) esta, por sua vez, estimula o receptor muscarínico M_3 a contrair o músculo detrusor e o receptor nicotínico (Nm) a relaxar o esfíncter uretral externo levando à micção.

2.3 Particularidades dos gatos

O convívio entre gatos e seres humanos se dá há aproximadamente 9.500 anos (LITTLE, 2016), entretanto, configurações da vida moderna implicaram em adaptações dos felinos em ambiente doméstico, essas totalmente diferentes ao estilo de vida dos seus ancestrais (MARITTI et al., 2017), que contribuem para provocar situações estressoras, e predispõe a um comportamento de enfrentamento e sucessivas tentativas de adaptações, acarretando em disfunções fisiológicas (DIAS, 2019).

Os felinos apresentam alta sensorialidade, diferentes temperamentos e comportamentos, oportunizados por ampla variação genética, características individuais e fatores ambientais influenciam até mesmo no consumo de alimentos e água (LITTLE, 2016, MACHADO et al., 2017). Como os antepassados viviam em área desértica desenvolveram a capacidade de ingerir baixo consumo de água; e hoje se observa o mesmo nos gatos domésticos, por isso, a urina é fisiologicamente concentrada. Quando estressados, o consumo de água diminui de forma drástica o que ocasiona diversos problemas urológicos (LITTLE, 2016).

A alimentação estritamente carnívora trouxe mudanças fisiológicas importantes para o gato, que tem exigência maior de proteínas, moderado nível de gordura e baixo de carboidratos, dado que a produção de glicose tem como substrato elementos que sofrem metabolização de origem proteica (BEITZ et al., 2006).

Já em relação as peculiaridades comportamentais, os indivíduos descendentes dos grandes felinos tem a necessidade de controle e liderança de todos os fatores que o cercam, quando desrespeitado ou não compreendido isso pelo tutores, gera transtornos de ordem comportamental e até mesmo física (DIAS, 2019).

A compreensão de que os gatos mantiveram muitos aspectos de seus antecessores selvagens facilita uma abordagem menos estressante para o animal. A necessidade de estar no comando, explorar um ambiente sem se sentir ameaçado, evitar locais barulhentos, com muitas pessoas desconhecidas e outros animais, são fatores importantes para o desenvolvimento do felino doméstico. Situações, ambientes, pessoas e animais novos no mesmo recinto podem ser geradores de angústia, medo e estresse, porque são arranjos que fogem de seu controle (CROWELL-DAVIS; CURTIS, 2004).

Gatos são solitários em sua caçada, mas apresentam fases sociais, principalmente se as interações benéficas com o meio forem superiores se estiverem coletivamente organizados.

Dentro do grupo, estabelecem relações hierárquicas complexas e demarcam limites territoriais por meio visuais e olfatórios (CROWELL-DAVIS; CURTIS, 2004).

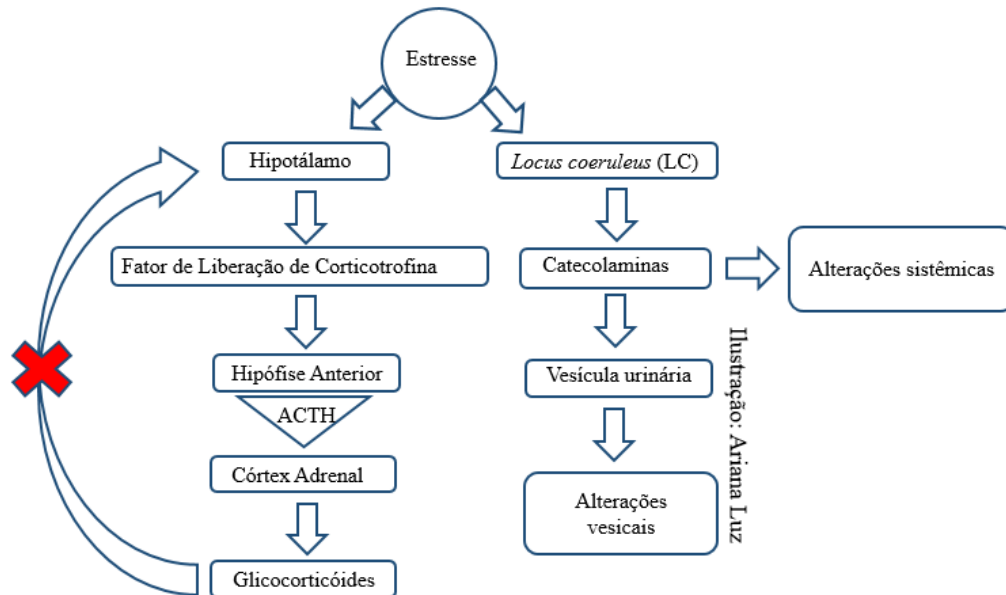
O paciente felino necessita de ambiente calmo, com menor número de desconhecidos, mínimo ruído, e requer uma aproximação em estágios, sem contato visual direto, no que se evita uma posição conflitiva para o animal, sentem-se seguros e possibilitam a abordagem de maneira mais tranquila. A passagem por clínicas veterinárias é uma das maiores causas de desenvolvimento de estresse e concorre para alterações comportamentais (STELLA; CRONEY; BUFFINGTON, 2013).

A possibilidade de enfrentar situações que trazem medo ou ansiedade determina uma competência de adaptação psicológica e fisiológica, pois, quando consegue lidar, o indivíduo mantém até certo ponto o equilíbrio de seu bem-estar. Em contrapartida, se há incapacidade de enfrentamento da situação ocasionada pelo ambiente provocativo o animal começa a apresentar um comportamento anormal, chamado de “sickness behaviour” (STELLA; CRONEY; BUFFINGTON, 2013; DANTZER et al., 2008).

Assim, as disfunções geradas a partir de gatilhos estressores podem ocorrer em diferentes órgãos e de diferentes formas. No sistema gastrointestinal, verifica-se a diminuição de apetite e ingestão de água, surgimento de diarreia intermitente e vômitos (LAMBERT, 2009; GERMAN; CUNLIFFE; MORGAN, 2015), ocasionando lesões e injúrias aos tecidos, favorece a inflamação da mucosa gástrica (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016); desbalanço eletrolítico, principalmente por diminuição do cloro e potássio, queda da imunidade devido inapetência e consequentemente aparecimento de infecções (MCCOBB et al., 2005).

Há também desajustes no mecanismo de resposta ao estresse no eixo hipotalâmico-hipofisário, onde o córtex adrenal apresenta-se não responsivo aos aumentos de hormônio adrenocorticotrófico, sem a possibilidade de aumentar os níveis de cortisol para realizar o feedback negativo (Figura 2). Assim, o sistema simpático apresenta-se estimulado, o componente adrenocortical não. Estes fatores concorrem para a alteração local da vesícula (BUFFINGTON, 2011; FORRESTER; TOWELL, 2015; AMAT et al., 2016).

FIGURA 2 – Fluxograma de representação da hipótese psicoimunoneuroendocrina.



Fonte: O autor.

As alterações descritas causadas pela CI em gatos constam inflamação crônica, remodelação e fibrose tecidual (KULLMANN et al., 2018), diminuição de glicosaminoglicanos e presença de substâncias agressoras na mucosa vesical, como exemplo os próprios constituintes da urina, o que possibilita maiores agressões ao tecido e resposta de dor nociceptiva (BIRDER et al., 2010). O aumento da atividade do sistema simpático tem implicação no crescimento no número de células inflamatórias na região, aumento na liberação de ATP e NO (óxido nítrico), vasta presença de mastócitos e apoptose celular devido ativação das vias de estresse oxidativo (CHARRUA et al., 2015).

2.4 Fisiopatologia do estresse e seu papel na Síndrome de Pandora

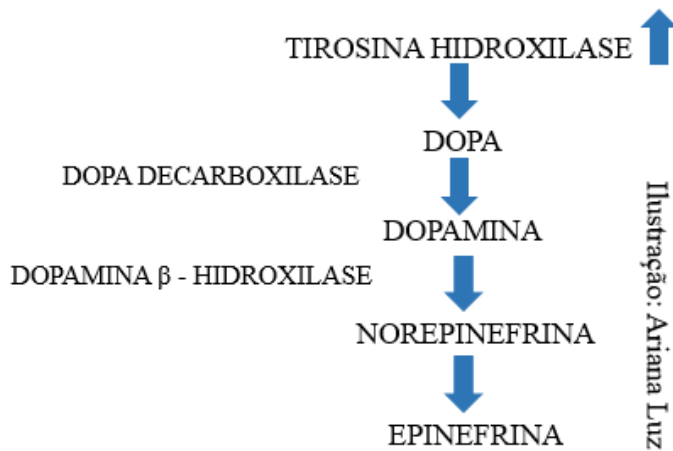
2.5 Hipótese psicoimunoneuroendocrina

Essa hipótese vincula o estresse a diversas alterações fisiológicas e psicológicas. Fatores geradores de estresse, logo, que predispõe a ocorrência da Síndrome de Pandora, incluem: conflitos entre gatos que dividem o mesmo recinto, tais como disputas territoriais; mudança de ou no ambiente; tipo de liteira (caixa de areia), acesso e qualidade da água e lugares de descanso e lazer; odores e relação com o tutor foram mencionados. (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016).

Estudos utilizando gatos portadores de CI com sinais sugestivos de CI, diagnosticados assim por exclusão após exame clínico e exames complementares, demonstraram como única alteração encontrada o aumento do nível plasmático de catecolaminas em comparação a animais sadios sem sinais de alterações comportamentais (HOSTUTLER; CHEW; DIBARTOLA, 2005).

Através da técnica de imunohistoquímica aplicada em cérebro de gatos com CI, foi evidenciado o aumento significativo da enzima tirosina hidroxilase (envolvida na síntese de catecolaminas), mais especificamente na região do *locus coeruleus* (LC) (HOSTUTLER; CHEW; DIBARTOLA, 2005), local com grande número de neurônios noradrenergicos e responsável por liberar neurotransmissores envolvidos com a sensação de medo e/ou fuga (Figura 3) (WESTROPP, L.J.; KASS, H.P.; BUFFINGTON, 2006).

FIGURA 3 - Síntese de catecolaminas e aumento da atividade da tirosina hidroxilase



Fonte: O autor.

Ocorre aumento da enzima tirosina hidroxilase, que participa da síntese de catecolaminas, sendo assim, aumenta a produção dessas substâncias na circulação. O mecanismo de aumento na enzima não é elucidado.

Concomitantemente ao disparo do LC, há a sensibilização do eixo hipotalâmico hipofisário adrenal. Iniciando com a eliminação, a partir do hipotálamo, do hormônio fator de liberação de corticotrofina que irá estimular a hipófise anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrófico, responsável por atuar no córtex da adrenal e estimular a liberação de glicocorticoide, especialmente o cortisol e da medula da adrenal, adrenalina (VIEIRA et al., 2017).

A finalidade do cortisol nessa situação é restringir a síntese, liberação, recaptção e metabolismo de catecolaminas fazendo o feedback negativo em regiões cerebrais de onde foi ativado (hipotálamo, hipófise anterior e LC). Isto é o que se espera em condições desencadeadoras de estresse. Em animais que apresentam a síndrome de Pandora, tais mecanismos encontram-se, no mínimo, desajustados (WESTROPP; KASS; BUFFINGTON, 2006; BUFFINGTON, 2011; FORRESTER; TOWELL, 2015; VIEIRA et al., 2017).

O feedback negativo que deveria ocorrer nessa situação é consideravelmente reduzido em animais afetados, sugere-se que há uma estimulação contínua hipotalâmica-hipofisária com produção de fator de liberação de corticotrofina, sem resposta de aumento aos níveis plasmáticos de cortisol, e constante liberação de catecolaminas por estimulação do sistema nervoso simpático no LC. Em investigação realizada no córtex da medula adrenal de gatos com a síndrome notou-se que houve redução de tamanho das zonas fasciculada e reticulada,

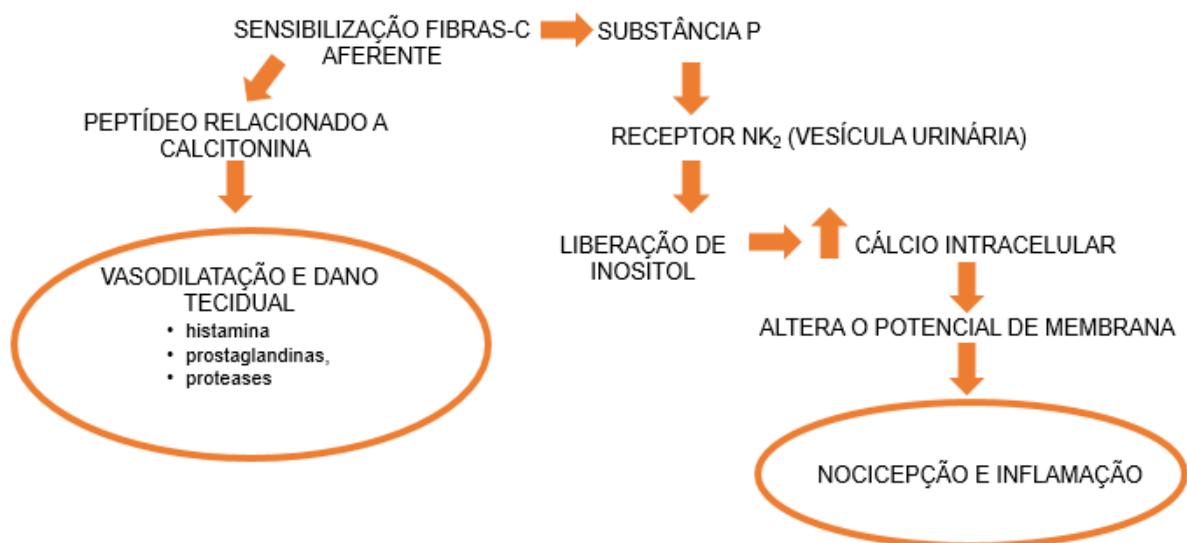
demonstrando uma possível insuficiência na produção de hormônios vinculados ao estresse (BUFFINGTON, 2011).

2.6 Hipótese da inflamação neurogênica

Uma outra hipótese vincula a falha dos mecanismos de resposta adaptativa ao estresse na CI é a inflamação neurogênica (HOSTUTLER; CHEW; DIBARTOLA, 2005). Essa inflamação inicia a partir da sensibilização de fibras mecanorreceptoras presentes na vesícula urinária, particularmente, a fibra C. Quando ativada a fibra libera substância P (neurocinina) que interage com o receptor NK_2 presente na vesícula, a cascata resultante desse acoplamento libera inositol, aumenta a concentração de cálcio intracelular, que por sua vez altera o potencial de membrana e resulta em nocicepção e inflamação (FU et al., 2013).

As fibras-C liberam também o peptídeo relacionado a calcitonina que é reconhecidamente responsável por provocar vasodilatação e injúrias teciduais. Também são citadas substâncias como ATP, óxido nítrico (NO), acetilcolina, histamina, prostaglandinas, proteases, entre outros, como resultantes da indução neurogênica (Figura 4) (FU et al., 2013; KRUGER; OSBORNE; LULICH, 2009).

FIGURA 4 – Mecanismo de desenvolvimento da inflamação neurogênica vesical.



Fonte: O autor.

Em trabalho realizado por KULLMAN et al., (2018), no qual investigou alterações microscópicas na vesícula e uretra proximal de felinos com a síndrome, obteve como resultado a presença de vários marcadores associados à inflamação crônica. O grande número de mastócitos, já identificados em outros trabalhos, são células diretamente responsáveis na ativação do eixo hipotalâmico hipofisário (FUENTES;CHRISTIANSON 2018; JUNIOR; HAGIWARA, 2001).

O perfil plasmático de animais em fase aguda da doença demonstrou aumento de quimiocinas relacionadas a dor, CXCL12 e citocinas IL12 e IL18 pró-inflamatórias. As substâncias descritas nesses trabalhos prejudicam a comunicação entre epitélio, nervos, submucosa e a vasculatura, e resultam em urgência, frequência e dor durante micção (PARYS; YUZBASIYAN-GURKAN; KRUGER, 2017).

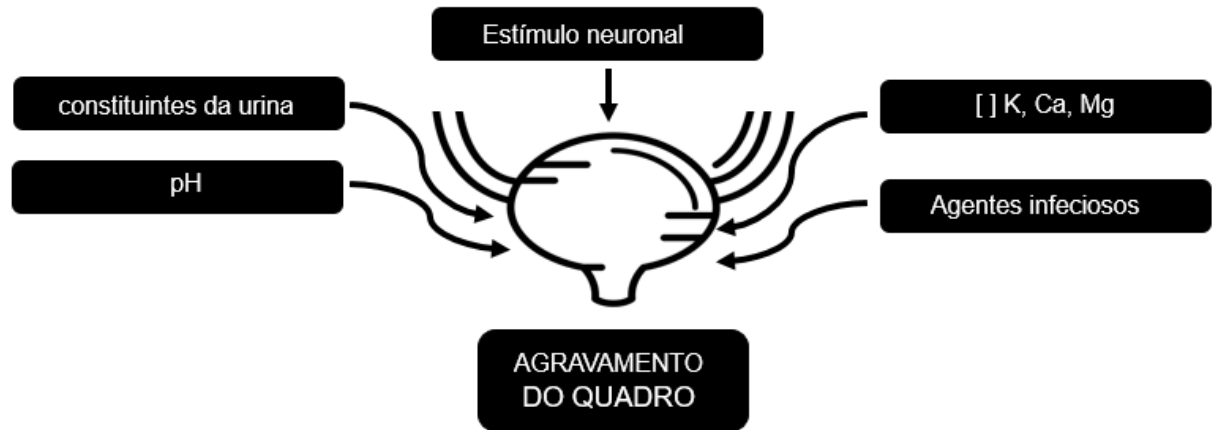
Essa hipótese permanece, porém, defini-la como causadora da síndrome ainda é incerto, visto que não se comprovou se a inflamação é causa ou consequência de outras alterações, ao passo que não houve, por outro lado, contestação desta teoria (KRUGER; OSBORNE; LULICH, 2009).

2.7 Hipótese do defeito na barreira de glicosaminoglicanos

A mucosa da vesícula é revestida por glicosaminoglicanos que constituem uma fina camada sob o urotélio com função de impedir entrada de substâncias nocivas na submucosa vesical. Fatores como alterações do pH (ácido) e de concentrações eletrolíticas (potássio, magnésio ou cálcio), ações químicas, mecânicas ou estimulação neuronal, bem como agentes infecciosos, podem modificar a integridade desse constituinte e desenvolver graus de disfunções na mucosa (KRUGER; OSBORNE; LULICH, 2009).

A hipótese presente naquele momento era de que alterações intrínsecas da vesícula poderiam implicar em desequilíbrio da camada de glicosaminoglicanos e possibilitariam a entrada de elementos danosos ao epitélio vesical gerando um processo de sensibilização das fibras mecanosensitivas que constituem o órgão (Figura 5). A maior atuação das fibras não mielinizadas aumentava a resposta a dor e predisporia a problemas de micção (KEAY; BIRDER; CHAI, 2014).

FIGURA 5 – Hipótese defeito na barreira de glicosaminoglicanos.



Fonte: O autor.

A vesícula urinária apresenta redução de glicosaminoglicanos, substância que protege a mucosa de injúrias externas, essa diminuição acarreta exposição a ocorrência de diversas alterações de pH, concentrações eletrolíticas, hiperestimulação de fibras-C nociceptivas, oportunidade de entrada de agentes infecciosos que predispõe a um agravamento do quadro de animais acometidos pela desordem urinária.

Gatos com diagnóstico de Síndrome de Pandora (CI) apresentam uma diminuição da concentração de glicosaminoglicanos na urina e aumento da permeabilidade vesical (BUFFINGTON; CHEW; DIBARTOLA, 1996), além de sinais comportamentais importantes que o afastam de uma condição cuja a causa se reduz à vesícula urinária (BUFFINGTON, 2011).

Isto dito, foi verificado em estudo posterior que terapias voltadas para estimular a produção dos glicosaminoglicanos em animais afetados pela cistite intersticial não traziam mudanças no quadro, muito embora experimentos utilizando ratos sob indução de estresse contínuo demonstraram que os animais apresentavam, posteriormente, diminuição de glicosaminoglicanos (BUFFINGTON, 2011).

Estudos experimentais foram conduzidos utilizando coelhos na tentativa de reproduzir injúrias semelhantes as que ocorrem na vesícula urinária de animais acometidos pela afecção com intuito de estudar através de um modelo experimental a cistite intersticial. No entanto,

somente a substância agressora à mucosa vesical não promoveu a diminuição de glicosaminoglicanos e o ambiente necessário para uma investigação (BUFFINGTON, 2018).

Deste modo, a hipótese de que os sinais do trato urinário inferior apresentam correlação com influências ambientais estressoras torna-se, a cada estudo, mais evidente (BUFFINGTON, 2011; FORRESTER; TOWELL, 2015; LUND et al., 2015; BUFFINGTON; RUGGIERI; KLUMPP, 2018; KIM et al., 2017).

Em animais diagnosticados com cistite intersticial podem ser observadas desordens em outros órgãos, mudanças comportamentais, e apresentações diferentes da mesma doença. Afecções apontadas em conjunto com a Síndrome de Pandora (CI) podem ser de origem gastrointestinal, respiratória, queda da imunidade, e a severidade dos sinais clínicos dependem da ativação do sistema de resposta ao estresse, que pode ter aumento ou diminuição repentina na intensidade em que se apresentam (BUFFINGTON; WESTROPP; CHEW, 2014).

A condução da terapêutica se dá ao assumir que animais estressados podem desenvolver a doença, sendo assim, é importante que o tutor seja orientado a modificar o ambiente do gato afim de oportunizar redução do estresse. Fornecer espaço com livre acesso à comida, água, áreas de descanso e lazer, que permitam a privacidade dos animais, visto que felinos são animais mais solitários. Ambientes que propiciem a exploração e possibilitem escalar e se esconder, permite ao animal expressar seu comportamento. Uso de brinquedos fornecem maior interação positiva do gato com o tutor e minimizam a ocorrência de estresse. O enriquecimento ambiental, portanto, é a terapia de escolha (FORRESTER; TOWEL, 2015).

Em casos crônicos e severos, aconselha-se o uso de antidepressivo tricíclico amitriptilina em dose inicial de 2,5mg/gato que pode ser ajustada até 12,5mg/gato, uma vez ao dia, e uso contínuo com acompanhamento médico veterinário (ASSIS; TAFFAREL, 2018). Deve-se realizar o manejo hídrico e alimentar dando condições para o animal ingerir direta ou indiretamente maior quantidade de água, dessa forma evita a concentração urinária e conseqüentemente a possibilidade de injúria à vesícula presentes no constituintes da urina (VIEIRA et al., 2017).

Diante dessa associação com fatores ambientais, psicológicos, fisiológicos, estressores patológicos, e identificação de múltiplas anormalidades dos sistemas nervoso e endócrino, levou à hipótese de que fatores psicoimunoneuroendócrinos sistêmicos possam ter envolvimento na patogênese da doença, mesmo que seja desconhecida a forma como isso se processa. Nesse paradigma, a síndrome mais parece afetar a vesícula do que ser baseada nela

(BUFFINGTON, 2011, BUFFINGTON; RUGGIERI; KLUMPP, 2018, KULLMAN et al., 2018).

2.8 Fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome de Pandora

Diversos autores começaram a investigar fatores de risco relacionados ao estresse e ao comportamento animal, fornecendo evidências consistentes para esta associação, sendo o estresse um importante gatilho subjacente (SPARKES, 2018).

Em uma avaliação comparativa entre gatos acometidos com problema urinários de origem desconhecida com gatos sem doenças no trato urinário, foram levantadas questões relacionadas à personalidade, ambiente e cotidiano, evidenciou que os animais mais predispostos à síndrome eram os que tinham menos oportunidade de expressar seu comportamento natural, animais obesos e nervosos (LUND et al., 2015).

Em outro estudo de caso foi observado que animais nervosos, obesos, com acesso reduzido a rua e pouca prática de atividades de caça (comportamento natural), foram associados à síndrome (DEFAUW et al., 2011). Entre as duas pesquisas epidemiológicas nota-se que a obesidade, o temperamento e o pouco acesso a rua são fatores consistentes de intercorrespondência entre os trabalhos.

Uma possível indicação de que animais estejam cronicamente estressados é quando demonstram-se inativos, sem expressar o comportamento exploratório e brincadeiras, dessa forma, tendem a passar maior parte do tempo escondidos, e, sem a movimentação usual, terminam por acumular gorduras (CAMERON et al., 2004; AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016).

A obesidade é fator predisponente para várias outras doenças, como diabetes mellitus, osteoartrite, hipertensão e algumas formas de câncer. O estresse acentuado em felinos com sobrepeso favorece a anorexia súbita e instalação de lipidose hepática, uma condição que pode ocorrer em comorbidade à cistite intersticial (ZORAN, 2010; AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016).

Deve-se levar em conta a contribuição da genética familiar na formação do temperamento do felino, animais com pais mais dóceis tendem a ser dóceis também. Algumas raças, como a persa são mais interativos comparativamente aos animais sem raça definida, animais de pelagem amarela podem ser mais agressivos que os de pelagem preta, mas são poucos estudos e nem todos alcançaram o mesmo resultado, portanto não se pode afirmar que existem raças mais “calmas” que outras (AMAT; CAMP; MANTECA, 2016).

Um estudo de caso-controle realizado que gatos que dividem alimento, água e a liteira tem maior propensão para ocorrência da síndrome (KIM et al., 2017). Isso porque, considerado a história pregressa dos felinos, estes animais precisam de privacidade enquanto se alimentam, bebem água e realizam suas necessidades fisiológicas; preferencialmente sem contato visual com outros animais ou humanos enquanto realizam essas atividades.

É bem provável que dividir lugares com outros animais, principalmente aqueles que não tenham estabelecido relações afiliativas, seja motivo de estresse (ELLIS et al., 2013). O sobrepeso e obesidade também favorecem o aparecimento da síndrome.

Outras variáveis foram avaliadas relacionadas a estados de depressão médio (ansiedade e anorexia), moderado (agressividade) e severo (moribundos) dos gatos, em estudo retrospectivo de 2008 a 2010. O uso frequente da liteira foi diretamente associado à Síndrome de Pandora e agressividade, o acesso restrito à rua não teve correspondência (NAUREEN et al., 2017).

Outro estudo epidemiológico não obteve associação significativa entre o aumento na frequência de uso da caixa de areia e a síndrome, uma vez que, mais de 90% dos animais avaliados, não tinham nenhum acesso à rua e, portanto, já estavam condicionados ao uso da liteira, este também identificou que animais com acesso restrito à rua eram predisposto à Síndrome de Pandora (KIM et al., 2017).

Nem sempre um espaço reduzido é considerado desinteressante em si, em geral, os gatos interagem com as estruturas presentes no ambiente, até como forma de demarcação territorial, portanto, ter objetos/cômodos para que ele possa subir, fazer arranhadura, esconder-se e descansar é essencial (AMAT et al., 2009).

Outro estudo identificou vários fatores de risco para ocorrência da Síndrome de Pandora partiu da Escócia. Naquele país, variáveis como sexo, pêlo longo, excesso de peso, acesso a caixa de areia, convivência com vários gatos e morar em uma casa onde há conflito entre eles, demonstrou que animais machos eram significativamente mais propensos ao estresse e à

alteração, assim como as demais variáveis mencionadas (CAMERON et al., 2004). Nota-se, mais uma vez, que nem todos os potenciais estressores são significativos nos trabalhos apresentados, mas, de novo, a obesidade desempenha um papel em todos para síndrome.

Atualmente, o caminho para investigação dos fatores que predispõe a esta complexa síndrome, mantém a atenção no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, em experiências adversas em recém nascidos e modulação epigenética regulando o sistema nervoso central (BUFFINGTON; RUGGIERI; KLUMPP, 2018).

2.9 Caracterização comportamental de doença

Reconhecer alterações no comportamento felino auxilia na intervenção precoce de afecções (Quadro 1). Animais que apresentam êmese, diarreia, anorexia, diminuição do consumo de água e da interação social, bem como comportamento agressivo, eliminação de urina fora da caixa de areia, ou comportamentos compulsivos relacionados ao estresse (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016; OLIVEIRA et al., 2017) são avaliados como comportamento de doença apresentado em decorrência de estresse (STELLA; CRONEY; BUFFINGTON, 2013)

Há outros sinais inespecíficos como aparecimento de estados febris, letargia, sonolência, comportamentos que asselham-se a dor, aumento do ato de “lambedura” e diminuição de cuidados de limpeza (BUFFINGTON, 2011).

QUADRO 1 – Comparação de fatores de risco para ocorrência da síndrome de pandora em estudos realizados de 2011 a 2017.

FATORES DE RISCO	DEFAUW et al., (2011)	CAMERON et al., (2014)	LUND et al., (2015)	KIM et al., (2017)	NAURE EN et al., (2017)
OBESIDADE	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM*
TEMPERAMENTO NERVOSO/ANSIOSO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ACESSO RESTRITO A RUA	SIM	NÃO	NA	SIM	NÃO
USO DA LITEIRA (CAIXA DE AREIA)	SIM	SIM	NA	SIM**	SIM
REGIME DE OFERTA DE COMIDA	SIM	NA	SIM	-	NÃO
ANIMAIS CASTRADOS	NÃO	NA	SIM	-	NÃO

NA – Não Avaliado *Raça persa ** Dividir a caixa de areia.

Fonte: O autor.

Como forma de auxiliar na condução do animal, o manejo nutricional e de hidratação, é indicado com a finalidade de deixar a urina menos concentrada e diminuir substâncias que potencialmente poderiam causar injúrias a mucosa da vesícula urinária, já que o achado de inflamação é constantemente citado nos modelos animais com a Síndrome de Pandora (VIEIRA et al., 2017).

A oferta de comidas úmidas na forma enlatada, e aquelas contendo altos níveis de sódio, foram apontadas como forma de inserir a oferta de água de forma indireta na vida do animal. Mas, somente as rações úmidas foram avaliadas em animais com doença do trato urinário inferior, e demonstrou melhora dos sinais clínicos, apesar de que não é certo se o benefício tenha sido diretamente devido à ração ou se serviu como uma forma de enriquecimento ambiental (relação maior entre o tutor e o gato) apontada pela pesquisa (GUNN-MOORE; SHENOY, 2004).

O ambiente do gato deve promover acesso a áreas elevadas, que permita ter uma visão de maior parte da casa, esse comportamento auxilia no controle de monitoramento do espaço e evita surgimento de situações inesperadas para o felino. A casa deve ainda oferecer lugares em que o animal possa sentir-se seguro, sendo não raro observar a entrada dos gatos em locais de difícil acesso (MACHADO; GENARO, 2010; ELLIS et al., 2013).

Deve-se considerar permitir a saída dos animais, contanto que o ambiente ao que ele será exposto seja seguro e que se evite contato inesperado com outros animais, afim de impedir a propagação de doenças contagiosas e conflitos entre eles (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2016). Esse ambiente deve ainda estimular brincadeiras como as de perseguir, pular e atacar, características marcantes da espécie que simula a caça (WESTROPP; BUFFINGTON, 2004).

O consumo de água e comida tem relação íntima com a sensorialidade do animal, a atratividade do alimento consiste em estimular o gato nos sentidos visual e olfatório. Pode ser considerado interessante a disposição da água de forma que haja movimento, além de optar por locais que evitem o contato com as vibrissas do felino, pois isso de algum modo os incomoda. Ao menor odor, os animais cessam o consumo de água, devendo ser sempre trocada. Assim como o local de ingestão de água o de alimentação deve permitir expressar essas preferências e a possibilidade de interação com o alimento (ELLIS et al., 2013).

Técnicas de enriquecimento ambiental efetivo foram criadas (LUSTOSA; CARON, 2017; HERRON; BUFFINGTON, 2010) depois de se compreender que, o animal não tendo oportunidade de expressar seu comportamento instintivo devido ambiente não favorável, desenvolve um sistema de resposta ao estresse. O enriquecimento foi pautado em 5 bases: ambiente seguro, oportunizar ambientes que possibilitem interação, realizar comportamento que simulem a predação, fornecer rotina, familiaridade e previsibilidade, espaço que respeite a sensorialidade sensível desses animais, oportunizando lugares em que a micção e fezes sejam afastados, preferencialmente longe de outros seres.

3 Cistite intersticial humana

A cistite intersticial, síndrome da bexiga dolorida ou dor pélvica crônica é uma condição clínica crônica, inflamatória, e tem cerca de 90% de prevalência em mulheres (BUFFINGTON; RUGGIERI; KLUMPP, 2017; PATNAIK et al., 2017). Tal como a síndrome de Pandora (CI), apresenta etiologia e patogenia completamente desconhecida. Sabe-se que problemas de origem psicológica (estresse, ansiedade) pode desempenhar um papel nessa condição (RIBEIRO; FORNARI, 2017).

Relata-se ainda problemas na definição de nomenclatura. Há ausência de sinais de infecção bacteriana, em testes apresentam cultura e citologia de urina negativas, sem sinais de alterações morfológicas em avaliação ultrassonográfica, comumente observam-se petéquias na região da vesícula quando realizada citoscopia (SANTOS et al., 2017).

Na sintomatologia está presente nocturia, dor em região pélvica, distúrbios durante o sono noturno, hematuria e urgência urinária. Existem formas ulcerativas e não ulcerativas, sendo que, assim como em felinos, as formas não ulcerativas predominam em seres humanos (ESTEBAN et al., 2015). A dificuldade para ser diagnosticada, também relatada em gatos, prejudica a qualidade de vida e pode ser um dos motivos para o diagnóstico ser alcançado tardiamente (KRAYCHETE et al., 2017; DANIELS; SCHULTE; HERNDON, 2018).

A experiência da dor e de conviver com a enfermidade é tão intensa que pode levar à depressão, aliado a isso, a afecção geralmente ocorre em comorbidade com outras doenças. Entre as citadas na literatura estão a síndrome do intestino irritável, fibromialgia, fadiga crônica, ataque de pânico, depressão, sendo que não se sabe ao certo se essas alterações iniciam conjuntamente ou secundária à doença (BIRDER; ANDERSSON, 2018).

Em pesquisa recente, KULLMANN et al., (2018) investigaram alterações morfológicas na lâmina própria da vesícula e lâmina própria do epitélio da uretra proximal de gatos com a doença. A uretra até então ainda não havia sido avaliada em outros trabalhos, mas apresenta participação como sítio de sinalização especialmente por ter células neuroendócrinas que expressam mediadores como acetilcolina, serotonina, somatostatina, envolvidos fisiologicamente na micção.

De acordo com as descobertas desses pesquisadores, as anormalidades observadas nos exames histológicos constaram inflamação crônica, remodelação e fibrose tecidual na

patogênese da doença, visto que todos esses processos inflamatórios e de hiperexcitabilidade nos neurônios terminais podem aumentar a excitabilidade de neurônios primários aferentes e concorrem para a dor visceral (KULLMANN et al., 2018).

Estes achados equiparam cada vez mais a cistite humana à felina, com mudanças no urotélio significativamente similares, ambos apresentando aumento da atividade do sistema nervoso simpático e elevação do neurotransmissor noradrenalina, que tem implicação na sensação de dor, aumento de células inflamatórias na região, liberação de ATP, NO (óxido nítrico) (WESTROPP, 2006; CHARRUA et al., 2013).

Em vista das contribuições de pesquisas atuais acerca da patofisiologia da síndrome de pandora e cistite intersticial humana, pode-se aventar que é uma inflamação mediada pelo sistema nervoso central e apresenta característica estéril, em que o estresse desempenha um papel importante nesse processo (FLESHNER et al., 2017; KULLMANN et al., 2018).

O modelo animal escolhido para compreender a cistite em humanos foram gatos devido estes apresentarem naturalmente a doença. Os testes resultaram em multiplicidade de dados e, até mesmo, previu alterações que foram comprovadas posteriormente em humanos. Outro modelo animal, ainda que mais viável por existirem ferramentas moleculares em maior quantidade, foram ratos, mas nem mesmo eles demonstraram resultados tão próximos à enfermidade humana como os felinos (BIRDER; ANDERSSON, 2018; BUFFINGTON; RUGGIERI; KLUMPP, 2017; LAVELLE et al., 2009).

Em revisão sistemática para identificar terapia oral eficaz no tratamento dos sintomas da cistite intersticial, foi considerado o uso da amitriptilina com apresentação de bons resultados, embora tenham considerado o uso do polissulfato sódico de pentosana como o mais indicado para essa condição, não está disponível no Brasil (SANTOS et al., 2018). Em estudo de caso o tratamento com a talidomida para controle da dor pélvica em duas mulheres apresentou diminuição da dor que antes era refratária a vários fármacos, incluindo a amitriptilina (NASCIMENTO; FOLCHINI; KOWACS, 2017).

2 CONCLUSÃO

A Síndrome de Pandora requer um olhar menos precoce, voltado para a condição comportamental do animal e demanda uma melhor relação interpessoal do veterinário com o tutor, assim possibilitando, aliado aos exames clínico e complementares, a aproximação ao diagnóstico correto e por conseguinte o manejo adequado que atenda às peculiaridades da espécie com vistas a possibilitar a expressão de seu comportamento natural. Conhecer, estudar e pesquisar profundamente essa alteração trará benefícios para saúde do gato e para as relações entre o animal e ser humano.

A literatura acerca do assunto é escassa no Brasil e, particularmente, na região Amazônica o que incentiva à divulgação da ocorrência de casos da doença e amplificação de informações atuais a respeito, principalmente porque muitos animais são diagnosticados erroneamente.

Médicos veterinários interessados na área de medicina felina devem buscar atualizações e especializações, com vistas a entender o comportamento animal para além de mera visualização do estado de saúde ou doença.

REFERÊNCIAS

- AMAT, M.; TORRE, R.L.J.; FATJÓ, J.; MARIOTTI, M.V.; WIJK, V.S.; MANTECA, X. Potential risk factors associated with feline behaviour problems. **Applied Animal Behaviour Science**. v.121, n.2, p.134-139, 2009.
- AMAT, M.; CAMPS, C.T.; MANTECA, X. Stress in owned cats: behavioural changes and welfare implications. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.18, n.8, p.577-586, 2016.
- ASSIS, F.M.; TAFFAREL, O.M. Doença do trato urinário inferior dos felinos: abordagem sobre cistite idiopática e urolíase em gatos. **Enciclopedia Biosfera**. v.15, n.27, p.390, 2018.
- BALBINOT, Z.P.; VIANA, A.J.; BEVILAQUA, D.P.; SILVA, A.S.P. Distúrbio urinário do trato inferior de felinos: caracterização de prevalência e estudo de caso-controle em felinos no período de 1994 a 2004. **Revista Ceres**. v.53, n.310, p.645-653, 2006.
- BECKEL, M.J.; HOLSTEGE, G. The lower Urinary Tract. In: PAXINOS, G. **The Rat Nervous System**. 4.ed. Sidney: Academic Press, p.247-263, 2015.
- BEITZ, C.D.; BAUER, E.J.; BEHNKE, C.K.; DZANIS, A.D.; FAHEY, C.G.; HILL, C.R.; KALLFELZ, A.F.; KIENZLE, E.; MORRIS, G.J.; ROGERS, R.Q. **Your cat's Nutritional Needs: A Science-based guide for pet owners**. [S.l]: National Research Council of the National Academies. 2006. 16.
- BIRDER, A.L.; KANAI, J.A.; CRUZ, F.; MOORE, K.; FRY, C.H. Is the Urothelium Intelligent?. **Neurology and Urodynamics**. v.29, n.4, p.598-602, 2010.
- BIRDER, A.L.; ANDERSSON, K. Animal modelling of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **International Neurology Journal**. v.22, p.3-9, 2018.
- BUFFINGTON, C.A.T.; CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Interstitial cystitis in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.2, p.317-326, 1996.
- BUFFINGTON, C.A.T. Idiopathic Cystitis in Domestic Cats—Beyond the Lower Urinary Tract. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.25, n.4, p.784-796, 2011.
- BUFFINGTON, C.A.T.; WESTROPP, L.J.; CHEW, J.D. From FUS to Pandora syndrome: where are we, how did we get here, and where to now?. **Journal of Feline and Medicine Surgery**. v.16, n.15, p.385-394, 2014.
- BUFFINGTON, C. A. T. Feline idiopathic cystitis. 8 ed. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. **Textbook of veterinary internal medicine**. Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2017.
- BUFFINGTON, C.A.T.; RUGGIERI, M.R.; KLUMPP, D.J. Interstitial Cystitis: Animal Models. In: HANNO, P.; NORDLING, J.; STASKIN, D.; WEIN, A.; WYNDAELE, J. **Bladder Pain Syndrome – An Evolution**. 2 ed. [s.l]: Springer. p.33-36, 2018.
- CAMERON, E.M.; CASEY, A.R.; BRADSHAW, S.W.J.; WARAN, K.N.; GUNN-MOORE, A.D. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. **Journal of Small Animal Practice**. v.45, n.3, p.144-147, 2004.

CHARRUA, A.; PINTO, R.; TAYLOR, A.; CANELAS, A.; SILVA, R.A.; CRUZ, D.C.; BIRDER, A.L.; CRUZ, F. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. **Neurology and Urodynamics**.v.34, n.5, p.489-496, 2015.

CROWELL-DAVIS, L.S.; CURTIS, M.T.; KNOWLES, J.R. Social organization in the cat: a modern understanding. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.6, n.1, p.18-29, 2004.

DANTZER, R.; O' CONNOR, C. J.; FREUND, G.G.; JOHNSON, W. R.; KELLEY, W.K. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**.v.19,n.1, p.46-57, 2008.

DANIELS, A.; SCHULTE, R.A.; HERNDON, M.C. Interstitial cystitis: An update on the disease process and treatment. **Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy**.v.32,n.1, p.49-58, 2018.

DEFAUW, M.A.P.; MAELE, V.I.; DUCHATEAU, L.; POLIS, I.; SAUNDERS, H.J.; DAMINET, S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v.13, n.12,p.967-975, 2011.

DE GROAT, C.W.; GRIFFITHS, J.D.; YOSHIMURA, N. Neural control of the lower urinary tract. **Comprehensive Physiology**.v.5, n.1, p.327-396, 2014.

DE GROAT, C.W.; YOSHIMURA, N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: Vodušek, B.D.; Boller, F. **Handbook of Clinical Neurology**.3 ed. [s.l]:Elsevier, v.130, p.61-108, 2015.

DIAS, A.G.C. Gato agressivo: qual a causa?. **Revista cães e gatos**. 233 ed. Ciasulli: Sorocaba, v.35, n.233, p.38-40, 2019.

ELLIS, H.L.S.; RODAN, L.; CARNEY, C.H.; HEATH, S.; ROCHLITZ, I.; SHEARBUM, D.L.; SUNDHAL, E.; WESTROPP, L.J. AAEP and ISFM Feline environmental needs guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v.15,n.3, p.219-230, 2013.

ESTEBAN, M.; ADOT, J.M.; ARLANDIS, S.; PERI, L.; PRIETO, L.; SALINAS, J.; COZAR J.M. Recommendations for the diagnosis and management of bladder pain syndrome. **Actas Urológicas Españolas**.v. 39, n.8, p. 465–472, 2015.

FORRESTER, D. S; TOWELL, L.T Feline idiopathic cystitis. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v. 45, n. 4, p. 783-806, 2015.

FOWLER, J.C.; GRIFFITHS, J.D.; DE GROAT, C.W. The neural control of micturition. **Nature Reviews Neuroscience**.v.9,n.6, p.453-466, 2008.

FU, C.; YIN, Z.; YU, D.; YANG, Z. Substance P and calcitonin gene-related peptide expression in dorsal root ganglia in sciatic nerve injury rats. **Neural Regeneration Research**.v.8, n.33, p.3124-3130, 2013.

FUENTES, M.I.; CHRISTIANSON, A.J. The influence of early life experience on visceral pain. **Frontiers in Systems Neuroscience**.v.12,n.2,p.1-15, 2018.

GERMAN, C.A.; CUNLIFFE, A.N.; MORGAN, L.K. Faecal consistency and risk factors for diarrhoea and constipation in cats in UK rehoming shelters. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v.19, n.1,p.57-65, 2015.

GUNN-MOORE, D. A.; SHENOY, C.M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v. 6,n.4,p.219-25, 2004.

HERRON, M., BUFFINGTON, C. Environmental enrichment for indoor cats. **Feline Focus: Continuing Education for Veterinarians**.v.32, n.12, p.E4, 2010. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933199&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> Acesso:10 out. 2018.

HOSTUTLER, A.R.; CHEW, J.D.; DIBARTOLA, P.S.Recent concepts in feline lower urinary tract disease. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**.v.35,n.1, p.147-170, 2005.

JANSSEN, W.A.D.; SCHALKEN, A.J.; HEESAKKERS, A.F.P.J. Urothelium update: how the bladder mucosa measures bladder filling. **Acta Physiologica**.v.220, n.2,p.201-217, 2016.

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

KEAY, K.S.; BIRDER, A.L, CHAI, C.T. Evidence for bladder urothelial pathophysiology in functional bladder disorders. **BioMed Research International**.v.2014,p.1-15, 2014.

KIM, Y., KIM, H., PFEIFFER, D., BRODBELT, D. Epidemiological study of feline idiopathic cystitis in Seoul, South Korea. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v.20,n.10,p.913-921, 2017.

KRAYCHETE, C.D.; SIQUEIRA, T.T.J.; GARCIA, B.T.; SAKATA, K.R.; SOUSA, M.A.;ANDRADE, C.D.; ZAKKA, M.R.T.; TEIXEIRA, J.M. Clinical evidence on visceral pain. Systematic review. **Revista Dor**.v. 18, n. 1, p. 65-71, 2017.

KRUGER, M.J.; OSBORNE, A.C.; LULICH, P.J. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**.v.39,n.1,p. 15–40, 2009.

KULLMANN, F.A.; MCDONNELL, B. M., WOLF-JOHNSTON, A. S., LYNN, A. M., GETCHELL, S. E., RUIZ, W. G., ZABBAROVA, V.I.; IKEDA, Y.; KANAI, J.A.; ROPPOLO, R.J.; BASTACKY, I.S.; APODACA, G.; BUFFINGTON, C.A.T.; BIRDER, A.L. Inflammation and tissue remodeling in the bladder and urethra in feline interstitial cystitis. **Frontiers in Systems Neuroscience**.v.12, n.13,p.1-15, 2018.

LAMBERT, G.P.Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects1. **Journal of Animal Science**.v.87,n.14, p.101–108, 2009.

LAVELLE, P.J.; MEYERS, A.S.; RUIZ, W.G.; BUFFINGTON, C.A.T.; ZEIDEL, L.M.;APODACA, G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. **American Journal of physiology Renal physiology**.v.278,n.4,p.540-553, 2000.

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

LITTLE, E.S. **O GATO – Medicina Interna**. 1.ed:Rio de Janeiro: Roca, 2016. 1332p.

LUND, S.H.; SÆVIK, K.B.; FINSTAD, W.O.; GRØNTVEDT, T.E.; VATNE, T.; EGGERTSDÓTTIR, V.A. Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**.v.18,n.6,p.483-491, 2015.

LUSTOSA, S.S.H.; CARON, F.V. Enriquecimento ambiental como estratégia de tratamento para a síndrome de pandora. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**.v.10.n.19,p.82-84, 2017.

MACHADO, S.D.; MACIEL, T.T.; MACHADO, C.J.; PREZOTO, S.H.H. Interação entre gatos domésticos (*Felis silvestris catus* Linnaeus, 1758) cativos e seres humanos. **Revista Brasileira de Zootecias**.v.18,n.1,p.67-72, 2017.

MACHADO, C.J.; GENARO, G. Comportamento exploratório em gatos domésticos (*Felis silvestris catus* Linnaeus, 1758): uma revisão. **Archives of Veterinary Science**.v.15,n.02, p.107-117, 2010.

MCCOBB, C. E.; PATRONEK, J.G.; MARDER, A.; DINNAGE, D.J.; STONE, S.M. Assessment of stress levels among cats in four animal shelters. **Journal of the American Veterinary Medical Association**.v.226,n.4,p.548-555, 2005.

NASCIMENTO, A.F.; FOLCHINI, C.; KOWACS, A.P. Papel potencial da talidomida no tratamento de dor pélvica crônica. Relato de casos. **Revista Dor**. v.18,n.2, 2017.

NAUREEN, A.; KHAN, S.M.; KHAN, A.M.; MAQBOOL, A.; KHAN, A. J.; AVAIS, M. Stress status (mild, moderate and severe) viz`-a-viz` leading risk factors among client-owned domesticated cats (*Felis silvestris catus*) affected with the ‘pandora’ syndrome: a retrospective study. **The Journal of Animal & Plant Sciences**.v.27,n.4, p. 1155-1160, 2017.

OLIVEIRA, B.R.M.; SILVA, A.R.C.; JESUS, D.C.K.; RODRIGUES, F.K.; SILVA, A.R.; COSTA, P.D.S.; SILVA, L.F.; RODRIGUES, C.M. Diagnosticando a cistite idiopática felina: Revisão. **PubVet**.v.11,n.9,p.840-946, 2017.

OSBORNE, A.C.; JOHNSTON, R.G.; POLZIN, J.D.; KRUGER, M.J.; POFFENBARGER, M.E.; BELL, W.F.; FEENEY, A.D.; GOYAL, S.; FLETCHER, F.T.; NEWMAN, A.J.; STEVENS, B.J.; MCMENOMY, F.M. Redefinition of the feline urologic syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**.v.14,n.3, p.409-438,1984.

PARYS, M.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; KRUGER, J. M. Serum Cytokine Profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**.v.32, n.1, p. 1-6, 2017.

REINES, P.B.;WAGNER, A.R. Resurrecting FUS: Adrenal Androgens as na ultimate cause of hematuria,periuria, polaciuria, estranguria, urolitíase e obstrução em gatos castrados. **Frontiers in Systems Neuroscience**.v.5,n.207,p.1-7, 2018.

SANTOS,G.T.; MIRANDA, S.A.I.; GAARD, C.C.; SCHREINER, L.; CASTRO, A.R.; HADDAD, M.J. Systematic review of oral therapy for the treatment of symptoms of bladder pain syndrome: the brazilian guidelines. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia Gynecology & Obstetrics**.v.40,n.2,p.96-102, 2018.

SILVA, C.A.; MUZZI, L.A.R.; OBERLENDER, G.; MUZZI, L.A.L.; COELHO, R.M.; HENRIQUE, F.B. Cistite idiopática felina: revisão de literatura. **Arquivo Ciência Veterinária Zoologia**. v. 16, n. 1, p. 93-96, 2013.

STELLA, J.; LORD, K.L.; BUFFINGTON, C.A.T. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**.v.238,n.1,p.67-73, 2011.

STELLA, J.;CRONEY, C.; BUFFINGTON, T. Effects of stressors on the behaviour and physiology of domestic cats. **Applied Behaviour Animal Science**.v.143, n.2-4, p.157-163, 2013.

VIEIRA, S.L.N.A.; RAMOS, R.R.P.; MELCHERT, A.; OKAMOTO, G.C.T.P. Feline pandora's syndrome: a bibliographic review. **Veterinária e Zootecnia**.v.24, n.4, p.680-690, 2017.

SPARKES, A. Understanding feline idiopathic cystitis. **In Practice**.v.40, n.3, p.95–101, 2018.

WESTROPP, L.J.; BUFFINGTON, C.A.T. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**.v.34,p.1043-1055, 2004.

WESTROPP, L.J.; KASS, H.P.; BUFFINGTON, C.A.T. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**.v.62, n.4, 2006.

ZORAN, L.D. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**.v.40,n.2,p.221–239, 2010.

