

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



PROTEINÚRIA FELINA

MARIA ANA DE CAMPOS RODRIGUES SERRA FIDALGO

ORIENTADOR:
Doutor José Henrique Duarte
Correia

2019

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



PROTEINÚRIA FELINA

MARIA ANA DE CAMPOS RODRIGUES SERRA FIDALGO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

VOGAIS:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutor Rodolfo Assis de Oliveira Leal

ORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Maria Ana de Campos Rodrigues Serra Fidalgo

Título da Tese ou Dissertação: “Proteinúria Felina”

Ano de conclusão: 2019

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica: Clínica

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto:

Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial.

Motivo do embargo: Publicação de um artigo científico baseado na presente dissertação.

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações.

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 22 de Novembro de 2019

Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Henrique Duarte Correia, por todo o apoio à realização desta dissertação, bem como a todos os momentos de ensino que me proporcionou (e continua a proporcionar), partilhando comigo uma parte do seu vasto conhecimento em inúmeras áreas, permitindo-me evoluir enquanto profissional e pessoa.

Ao Professor Doutor Rodolfo Oliveira Leal, pela oportunidade de aprendizagem num estágio que sempre me trará excelentes recordações, bem como pela confiança nas minhas capacidades, a qual se traduziu no desafio inesquecível de apresentar um poster no Congresso do ECVIM em Milão.

À FMV, minha casa nestes últimos seis anos, particularmente ao HEV que tão bem me recebeu e me fez evoluir todos os dias um bocadinho. A toda a sua maravilhosa equipa, a quem desejo as maiores felicidades, o meu muito obrigada por tudo. Aos colegas que hoje tenho o prazer de poder chamar amigos, em especial à Daniela e à Rute, por todo o carinho, lealdade e certeza que continuaremos a partilhar momentos felizes (de preferência acompanhadas de boa pizza).

Ao Tiago, meu companheiro de todas as horas, pelo apoio constante e incansável, por acreditar em mim desde o início, por estar lá nos bons e nos maus momentos, por ter a incrível capacidade de me compreender e fazer rir como ninguém e por todos os dias juntos (melhor ainda se acompanhados pela verde-e-branca!)

À minha família, especialmente aos meus pais e avós. Sempre foram e sempre serão o meu pilar, pelas oportunidades que me dão e pelo amor incondicional. Por me ensinarem todos os dias, pelo exemplo de vida, a ser uma pessoa melhor. Um “obrigada” nunca será suficiente, espero poder sempre retribuir tudo o que me dão.

PROTEINÚRIA FELINA

A proteinúria é um termo geral que designa a presença de qualquer tipo de proteína na urina, sendo a albumina a predominante tanto em gatos saudáveis, como em doentes renais. O seu aumento, o qual pode ser classificado em fisiológico ou patológico (pré-renal, renal ou pós-renal), é frequentemente quantificado com recurso ao rácio proteína/creatinina urinária (RPCU) e está associado à progressão de doença renal crónica, bem como a agravamento de prognóstico.

A presente dissertação tem como objectivos não só a caracterização da população felina proteinúrica, mas também a investigação de associação entre o RPCU e diversas variáveis clínicas.

Todos os gatos apresentados em consulta no HEV-FMV entre Janeiro de 2016 e Dezembro de 2018 com pelo menos uma medição de RPCU foram incluídos neste estudo retrospectivo. Os respectivos históricos médicos das 200 análises encontradas foram investigados, obtendo-se dados sobre a caracterização da amostra, presumível causa de proteinúria, resultados de diversas análises bioquímicas (ureia, creatinina, hematócrito, entre outras), urianálise, pressão arterial sistémica, tratamento e evolução clínica.

Os animais proteinúricos (41,5% da amostra) apresentavam, maioritariamente, doença renal crónica como causa de aumento de RPCU. Gatos significativamente proteinúricos mostraram tendência para ter valores de creatinina ($r = 0,373$), ureia ($r = 0,438$) e fósforo ($r = 0,442$) séricos mais elevados, assim como valores de hematócrito ($r = -0,312$) e densidade urinária ($r = -0,256$) mais reduzidos. Além disto, este grupo de animais apresentou 59% maior probabilidade de desenvolver hipertensão grave e cerca de 4 vezes maior probabilidade de mortalidade quando comparado com o grupo não proteinúrico. Foi encontrada também uma correspondência muito fraca entre a medição de proteinúria através dos métodos de RPCU e de tiras urinárias ($r = 0,223$), bem como associações negativas entre a evolução clínica a seis meses e a ureia, creatinina, fósforo inorgânico séricos e densidade urinária ($p < 0,05$).

Este estudo apresenta a DRC como a causa mais frequente de proteinúria felina significativa, demonstrando que as suas origens pré-renal e fisiológica são raras. A importância da proteinúria numa doença tão prevalente na população felina, bem como as suas consequências e a ainda baixa proporção (58%) de animais com estadiamento IRIS integralmente realizado reforça a necessidade de alertar para a relevância da análise de RPCU, especialmente em gatos idosos.

Palavras-chave: proteinúria, gatos, RPCU, doença renal crónica

FELINE PROTEINURIA

Proteinuria is a general term that corresponds to the presence of any type of protein in the urine, albumin being the most predominant in cats, both healthy and with kidney disease. Overt proteinuria, which can be classified as physiological or pathological (pre-renal, renal or post-renal), is frequently quantified using urinary protein/creatinine ratio (UPCR), which is associated with the magnitude of chronic kidney disease, as well as a negative outcome.

The aims of the present dissertation include characterizing the proteinuric feline sample and investigating the association of UPCR with several clinical variables.

All cats presented between January 2016 and December 2018 in HEV-FMV with at least one UPCR measure were included in this retrospective study. Data about the sample, presumable cause of proteinuria, results of several biochemistry analysis (urea, creatinine, hematocrit, among others), urianalysis, systemic blood pressure, treatment and clinical evolution were obtained from medical records.

Cats with $UPCR > 0.4$ (41.5%) mostly had chronic kidney disease as the cause of proteinuria. Animals significantly proteinuric tended to have higher values of seric creatinine ($r = 0.373$), urea ($r = 0.438$) and phosphorus ($r = 0.442$) as well as, lower values of hematocrit ($r = -0.312$) and specific urinary gravity ($r = -0.256$). Additionally, this group presented 59% greater chance of developing severe hypertension and a hazard ratio for death or euthanasia of 4, when compared with the non-proteinuric animals. A very weak association ($r = 0.223$) between the results of proteinuria measured by UPCR and dipstick was found. Negative correlations ($p < 0.05$) between clinical evolution and seric urea, creatinine, inorganic phosphorus and urine specific gravity have also been found.

This study highlights chronic kidney disease as the most frequent cause of significant feline proteinuria, demonstrating that pre-renal and physiological causes were rare. The importance of proteinuria in such a prevalent disease in cats, as well as its consequences and the low proportion (58%) of animals with complete IRIS staging strengthen the need to create awareness for the relevance of determining UPCR, especially in aged cats.

Keywords: proteinuria, cats, UPCR, chronic kidney disease

ÍNDICE

1. ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
2. PROTEINÚRIA FELINA.....	3
2.1. Etiopatogénese da Proteinúria.....	4
2.1.1. Proteinúria Fisiológica.....	4
2.1.2. Proteinúria Patológica.....	4
2.1.3. Proteinúria Pré-Renal.....	5
2.1.4. Proteinúria Pós-Renal.....	5
2.1.5. Proteinúria Renal.....	6
2.2. Detecção de Proteína na Urina.....	8
2.2.1. Testes Quantitativos.....	9
2.2.1.1. Teste de Tiras Urinárias.....	9
2.2.1.2. Teste do Ácido Sulfosalicílico (SSA)	10
2.2.1.3. Ensaio de Microalbuminúria.....	11
2.2.1.4. Albumina e Rácio Albumina/Creatinina Urinária.....	12
2.2.1.5. Rácio Proteína/Creatinina Urinária (RPCU).....	13
2.2.2. Avaliação Qualitativa da Proteinúria.....	15
2.3 Proteinúria e Doença Renal Crónica.....	16
2.3.1. Patologia da doença renal associada a proteinúria.....	16
2.3.2. Associação entre proteinúria e lesão renal progressiva.....	17
2.3.3. Factores de risco para o desenvolvimento de proteinúria na DRC.....	18
2.4. Tratamento da Proteinúria.....	19
2.5. Proteinúria e Pressão Arterial Sistémica.....	21
2.6. Proteinúria e Hipertiroidismo.....	23
3. ANÁLISE DE PROTEINÚRIA EM 141 GATOS, ATRAVÉS DO RPCU.....	24
3.1. Introdução.....	24
3.2. Materiais e métodos.....	25
3.2.1. Análise estatística.....	25
3.3. Resultados.....	26
3.3.1. Caracterização da população.....	26
3.3.2. Rácio Proteína/Creatinina Urinária.....	28
3.3.3. Estímulo Iatrogénico.....	29
3.3.4. Diagnóstico e Localização da Proteinúria.....	30
3.3.5. Ureia sérica.....	31

3.3.6. Creatinina sérica.....	31
3.3.7. SDMA.....	32
3.3.8. Hematócrito.....	33
3.3.9. Fósforo inorgânico.....	34
3.3.10. Urianálise – Densidade Urinária.....	35
3.3.11. Urianálise – Proteinúria (Tiras Urinárias).....	35
3.3.12. Urianálise – Exame de Sedimento Urinário.....	36
3.3.13. Estadiamento IRIS.....	37
3.3.14. Pressão Arterial Sistólica.....	39
3.3.15. Pressão Arterial Diastólica.....	40
3.3.16. Pressão Arterial Média.....	40
3.3.17. Estadiamento Pressão Arterial Sistémica.....	41
3.3.18. Tratamento.....	42
3.3.19. Evolução Clínica.....	43
3.3.20. RPCU e Estado Reprodutivo.....	44
3.3.21. Hipertiroidismo.....	44
3.3.22. Associação entre tiras urinárias e RPCU.....	45
3.3.23. RPCU e densidade urinária.....	46
3.3.24. Associação entre os resultados de tiras urinárias e densidade urinária segundo Zatelli (2010).....	46
3.3.25. RPCU e creatinina sérica.....	47
3.3.26. RPCU e ureia sérica.....	48
3.3.27. RPCU e hematócrito.....	49
3.3.28. RPCU, fósforo, creatinina e hematócrito.....	50
3.3.29. RPCU e pressão arterial sistólica.....	52
3.3.30. Tratamento anti-proteinúria e creatinina.....	53
3.3.31. Proteinúria e Evolução clínica.....	54
3.3.32. Influência de diversas variáveis na evolução clínica.....	55
3.4. Discussão.....	57
3.5. Conclusões.....	66

4. BIBLIOGRAFIA.....68

ANEXOS.....74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interpretação de testes de tiras urinárias positivos (Gregory et al. 2011).....	9
Tabela 2 – Interpretação sugerida de testes de tiras urinárias e densidade urinária em cães (segundo Zatelli et al. 2010).....	10
Tabela 3 – Interpretação dos resultados do RPCU (IRIS 2016).....	14
Tabela 4 – Resumo das recomendações do Consenso do ACVIM relativo a monitorização e tratamento de proteinúria segundo resultados de RPCU (adaptado Lees et al. 2005)....	19
Tabela 5 – Distribuição das análises da amostra por sexo e estado reprodutivo.....	26
Tabela 6 – Distribuição por sexo e estado reprodutivo dos animais proteinúricos.....	27
Tabela 7 – Distribuição por sexo e estado reprodutivo dos animais não-proteinúricos.....	28
Tabela 8 – Resultados das análises RPCU da amostra.....	28
Tabela 9 – Análise estatística descritiva relativa aos RPCU da amostra populacional.....	29
Tabela 10 – Análise estatística descritiva relativa aos RPCU dos animais proteinúricos..	29
Tabela 11 – Causas de proteinúria nos animais em estudo.....	30
Tabela 12 – Classificação da proteinúria quanto à origem.....	30
Tabela 13 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de ureia sérica da população em estudo.....	31
Tabela 14 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de ureia sérica dos gatos proteinúricos em estudo.....	31
Tabela 15 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica da população em estudo.....	32
Tabela 16 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica dos gatos proteinúricos em estudo.....	32
Tabela 17 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica dos gatos não proteinúricos.....	32
Tabela 18 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de SDMA da população em estudo.....	32
Tabela 19 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de SDMA dos gatos proteinúricos.....	33
Tabela 20 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito da amostra.....	33
Tabela 21 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito dos gatos proteinúricos.	33
Tabela 22 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito dos gatos não proteinúricos.....	33
Tabela 23 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo da amostra em estudo.....	34
Tabela 24 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo dos gatos proteinúricos.....	34
Tabela 25 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo dos gatos não proteinúricos.....	34
Tabela 26 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de densidade urinária da amostra populacional.....	35
Tabela 27 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de densidade urinária dos animais proteinúricos.....	35
Tabela 28 – Resultados das tiras urinárias relativos a proteinúria da amostra populacional.	35
Tabela 29 – Resultados das tiras urinárias relativos aos animais proteinúricos.....	36
Tabela 30 – Resultados das tiras urinárias relativos aos animais não proteinúricos.....	36
Tabela 31 – Alterações encontradas na análise de sedimento urinário na população em estudo.....	36
Tabela 32 – Alterações encontradas na análise de sedimento urinário dos animais proteinúricos.....	37
Tabela 33 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial sistólica da amostra populacional.....	39

Tabela 34 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial sistólica dos gatos proteinúricos.....	40
Tabela 35 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial diastólica da amostra populacional.....	40
Tabela 36 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial diastólica dos animais proteinúricos.....	40
Tabela 37 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial média da amostra populacional.....	40
Tabela 38 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial média dos gatos proteinúricos.....	41
Tabela 39 – Estadiamento de pressão arterial sistémica da amostra populacional em estudo.....	41
Tabela 40 – Estadiamento de pressão arterial sistémica dos animais proteinúricos.....	41
Tabela 41 – Terapêutica administrada à população em estudo.....	42
Tabela 42 – Evolução clínica dos animais sem proteinúria significativa.....	43
Tabela 43 – Evolução clínica dos animais proteinúricos.....	43
Tabela 44 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e tiras urinárias.....	45
Tabela 45 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e DU.....	46
Tabela 46 – Distribuição dos casos segundo resultados de tiras urinárias e DU.....	46
Tabela 47 - Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e creatinina sérica.....	47
Tabela 48 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e creatinina sérica em doentes renais crónicos.....	48
Tabela 49 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e ureia sérica.....	49
Tabela 50 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e hematócrito.....	49
Tabela 51 – Odds Ratio para proteinúria e anemia.....	51
Tabela 52 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU, fósforo inorgânico, creatinina e hematócrito.....	51
Tabela 53 – Odds Ratio para proteinúria e hiperfosfatémia.....	51
Tabela 54 - Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e PASis.....	52
Tabela 55 – Odds Ratio para proteinúria e PAS.....	53
Tabela 56 – Odds Ratio para proteinúria e hipertensão grave.....	53
Tabela 57 – Odds Ratio para RPCU >0,4 e evolução clínica.....	54
Tabela 58 – Odds Ratio para RPCU >0,2 e evolução clínica.....	55
Tabela 59 – Odds Ratio para RPCU >1 e evolução clínica.....	55
Tabela 60 - Hipótese de correlação entre evolução clínica e diversas variáveis.....	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição de etapas de vida da amostra (segundo o <i>International Cat Care</i>)..26	26
Gráfico 2 – Distribuição de etapas de vida dos gatos proteinúricos (segundo o <i>International Cat Care</i>).....27	27
Gráfico 3 – Distribuição de etapas de vida dos gatos não-proteinúricos (segundo o <i>International Cat Care</i>).....28	28
Gráfico 4 – Classificação dos valores de proteinúria segundo a IRIS.....29	29
Gráfico 5 – Classificação da proteinúria quanto à origem.....31	31
Gráfico 6 – Estadiamento de pressão arterial sistémica segundo estadiamento de RPCU..42	42
Gráfico 7 – Distribuição dos valores de RPCU pelos diferentes estados reprodutivos.....44	44
Gráfico 8 – Distribuição dos animais hipertiroideos pelas categorias de estadiamento de Proteinúria.....44	44
Gráfico 9 - Distribuição dos animais hipertiroideos pelas categorias de estadiamento de PAS.....44	44
Gráfico 10 – Comparação entre os resultados de proteinúria de tiras urinárias e RPCU.....45	45
Gráfico 11 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e creatinina.....47	47
Gráfico 12 – Distribuição dos valores de creatinina segundo classificação de RPCU.....47	47
Gráfico 13 – Distribuição dos valores de RPCU pelos diversos estadios de DRC segundo a IRIS.....48	48
Gráfico 14 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e ureia.....49	49
Gráfico 15 – Distribuição dos valores de ureia segundo classificação de RPCU.....49	49
Gráfico 16 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e hematócrito.....50	50
Gráfico 17 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e fósforo inorgânico.....51	51
Gráfico 18 - Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e pressão arterial sistólica.....52	52
Gráfico 19 – Distribuição dos valores de RPCU segundo a evolução clínica.....54	54
Gráfico 20 – Distribuição dos valores de ureia segundo a evolução clínica.....56	56
Gráfico 21 – Distribuição dos valores de creatinina segundo a evolução clínica.....56	56
Gráfico 22 – Distribuição dos valores de fósforo segundo a evolução clínica.....56	56
Gráfico 23 – Distribuição dos valores de densidade urinária segundo a evolução clínica....56	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% – Percentagem
® – Marca registada
AT1 – Receptor de angiotensina II subtipo I
AT2 – Receptor de angiotensina II subtipo II
ADH – *Antidiuretic hormone*, em português, hormona anti-diurética
BID – *Bis in die*, em português, duas vezes por dia
BRA – Bloqueador dos receptores de angiotensina II
BUN – *Blood urea nitrogen*, em português, nitrogénio ureico sanguíneo
ERD – *Early renal detection*
dl – Decilitro
DRC – Doença renal crónica
DU – Densidade urinária
ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*, em português, ensaio de imunoabsorção enzimática
FeLV – *Feline Leukemia Virus*, em português, vírus da leucemia felina
FIV – *Feline Immunodeficiency Virus*, em português, vírus da imunodeficiência humana
IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IgG – Imunoglobulina G
IRIS – *International Renal Interest Society*, em português, Sociedade Internacional de Interesse Renal
ITU – Infecção do trato urinário
kD – Quilodalton
kg - Quilograma
ml – Mililitro
mg - Miligramas
mmHg – Milímetro de mercúrio
n/d – Não definido
NAG - N-acetil-beta-D-glucosaminidase
PAS – Pressão arterial sistémica
PIF – Peritonite infecciosa felina
PU/PD – Poliúria e polidipsia
Ref – Valor de referência
RBP – *Retinol binding protein*, em português, proteína de ligação ao retinol
RPCU – Rácio proteína/creatinina urinário
SADR – Sem alterações dignas de registo
SDMA - *Symmetric dimethylarginine*, em português, dimetilarginina simétrica
SDS-PAGE – Eletroforese em gel de poliacrilamida, na presença de dodecil sulfato de sódio
SID – *Sem'el in die*, em português, uma vez por dia
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SSA - *Sulfosalicylic acid test*, em português, teste do ácido sulfosalicílico
TFG – Taxa de filtração glomerular
VEGF - *Vascular endothelial growth factor*, em português, factor de crescimento vascular endotelial

1. ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular decorreu no Hospital Escolar Veterinário – Faculdade de Medicina Veterinária (HEV-FMV), em Lisboa, sob a orientação do Professor Doutor José Henrique Duarte Correia. Este estágio teve a duração aproximada de seis meses, decorrendo entre Setembro de 2018 e Março de 2019.

Durante este período, foram cumpridos horários rotativos de aproximadamente 40 horas semanais, correspondentes a 8 horas diárias (com exceção do Serviço de Internamento, onde os turnos tinham a duração de 12 horas), perfazendo um total de 1100 horas, excluindo horas extraordinárias realizadas por interesse próprio.

No HEV-FMV foram acompanhadas diversas áreas de prática clínica: Medicina Geral, Internamento, Cirurgia, Dermatologia, Oftalmologia, Oncologia, Ecografia, Radiologia e Unidade de Isolamento de Doenças Infecciosas.

Além destas rotações, foi realizado um estágio de Medicina Interna sob a supervisão do Professor Doutor Rodolfo Oliveira Leal, com a duração aproximada de dois meses (entre Dezembro de 2018 e Fevereiro de 2019), o qual incluiu tanto a assistência nas consultas de Medicina Interna como a apoio à realização de endoscopias.

Nos serviços de Medicina Geral, Medicina Interna, Oftalmologia, Dermatologia e Oncologia foi dado apoio a consultas realizadas, incluindo recolha de história clínica, anamnese, exame físico, ajuda na contenção do animal, administração de injectáveis, venopunção, colheita de sangue e outros materiais biológicos, realização de cistocentese para recolha de urina, realização de punção aspirativa de agulha fina (PAAF), exame microscópico de diversas amostras. Foram ainda debatidas com os médicos veterinários questões como meios de diagnóstico, opções terapêuticas, prognóstico, entre outras.

Foram realizadas diversas tarefas de apoio ao Serviço de Cirurgia, incluindo admissão dos animais e verificação dos pré-requisitos cirúrgicos, preparação do animal e campo cirúrgico, entubação endotraqueal, administração de pré-medicação, participação na cirurgia como ajudante de cirurgião, anestesta e circulante, monitorização anestésica, acompanhamento do animal no período pós-cirúrgico e comunicação com os tutores.

No Internamento e Unidade de Isolamento de Doenças Infecciosas foi realizado acompanhamento de todos os animais presentes no serviço, presença na passagem de casos clínicos entre turnos, monitorização dos doentes internados, preparação e controlo de fluidoterapia, administração de medicação, colheita de amostras e quaisquer outras actividades necessárias ao bom funcionamento deste departamento.

O serviço de Imagiologia proporcionou oportunidades de aprendizagem em distintas técnicas de diagnóstico, nomeadamente radiografia, tomografia computadorizada e ecografia. Na realização de radiografias foi possível participar no posicionamento dos animais, escolha

de constantes radiográficas e janela de incidência, adequada protecção individual e interpretação das imagens obtidas. Já aquando da realização de tomografias computadorizadas foi possível adquirir conhecimento sobre sedação e anestesia dos pacientes, bem como do seu posicionamento e discussão de resultados deste exame complementar. Na área de Ecografia foi possível assistir a ecografias abdominais, torácicas e ecocardiografias, tendo sido este último tipo de exames acompanhado com particular atenção e carga horária por corresponder a uma área de especial interesse.

O estágio no HEV-FMV permitiu-me evoluir grandemente nos mais diversos aspectos práticos e teóricos da Clínica de Animais de Companhia, desenvolvendo competências dentro de diversas especialidades. Durante este período, foi também possível a recolha de casuística e dados para a presente Dissertação de Mestrado.

2. PROTEINÚRIA FELINA

A proteinúria felina é definida como excreção urinária superior a 15-20 mg de proteína/kg/dia, numa colheita de 24 horas (Lulich and Osborne 1990).

A urina pode conter, fisiologicamente, pequenas quantidades de proteínas de peso molecular inferior a 70 000 Dalton, que normalmente não são detectadas por métodos laboratoriais rotineiros (Sink and Weinstein 2012). A proteína em maior quantidade é a albumina (IRIS, 2016), tanto em animais saudáveis como em doentes renais (Hanzlicek et al. 2012). Outros componentes proteicos incluem enzimas, mucoproteínas e imunoglobulinas, algumas destas sintetizadas pelas células epiteliais dos túbulos renais e excretadas na urina (Sparkes et al. 2016), incluindo imunoglobulina A, uroquinase e cauxina (Sink and Weinstein 2012).

As doenças mais comumente associadas a proteinúria incluem doença renal (Bartges and Polzin 2011), hipertensão sistémica (Syme 2006), hipertiroidismo (Syme and Elliot 2001) e doença do tracto urinário inferior (Whittemore et al. 2007). Valores significativos de proteinúria são mais comuns em idades mais avançadas, presumivelmente devido ao aumento da prevalência de doenças sistémicas (Whittemore et al. 2007).

A proteinúria persistente tem como consequências a diminuição da pressão oncótica do plasma, hipercolesterolemia, hipertensão sistémica, hipercoagulabilidade, perda de massa muscular e perda de peso (Grauer 2011), estando também associada com o desenvolvimento de azotémia (Jepson et al. 2009). No Homem, a proteinúria é também um factor preditor de doença cardiovascular (Cozzolino et al. 2013), estando associada a doença miocárdica do ventrículo esquerdo, aumento de risco de enfarte e aterosclerose da vasculatura periférica (Cravedi and Remuzzi 2013).

Syme (2006) estimou os tempos de sobrevivência de gatos azotémicos consoante o seu rácio proteína/creatinina urinária (RPCU): animais com RPCU <0,2 sobreviviam em média 1000 dias, enquanto que RPCU entre 0,2 e 0,4 apresentavam uma média de 500 dias e RPCU > 0,4 estão associados a sobrevivências de aproximadamente 400 dias.

A proteinúria está também associada a aumento de risco de mortalidade mesmo em gatos saudáveis, aquando do diagnóstico desta situação (Walker et al. 2004).

A avaliação clínica da proteinúria inclui a determinação do seu tipo, origem, persistência e magnitude (Lees et al. 2005).

2.1. Etiopatogénese da Proteinúria

A barreira glomerular saudável restringe a filtração da maioria das proteínas selectivamente (Grauer 2014). O colagénio tipo IV da lâmina densa desta membrana e o diafragma fenestrado formado pelos podócitos são as principais estruturas responsáveis pela selectividade desta barreira (Grauer 2014). A quantidade de proteína que atravessa a barreira de filtração depende não só da integridade estrutural glomerular e da pressão hidrostática (Syme 2009), mas também do tamanho e carga eléctrica dessas mesmas proteínas (Grauer, 2011). Moléculas de pequeno tamanho e com carga eléctrica positiva tendem a ser mais facilmente filtradas (D'Amico and Bazzi 2003).

A proteinúria é resultado de diversos processos primários, os quais incluem: aumento da quantidade de proteína plasmática, a qual ultrapassa a capacidade de resposta do rim; alteração da barreira de filtração glomerular; lesão tubular ou disfunção que resulta em deficiências na reabsorção proteica e excreção tubular proteica (Sink and Weinstein 2012). A proteinúria pode ser classificada em fisiológica ou patológica, podendo esta última ser dividida em pré-renal, renal e pós-renal (Ettinger et al. 2017).

2.1.1. Proteinúria Fisiológica

A proteinúria fisiológica ou benigna é frequentemente ligeira e transitória e desaparece após correcção da causa primária (IRIS 2016). Os mecanismos envolvidos nesta situação não são completamente compreendidos; porém, pensa-se que possam estar envolvidas situações como vasoconstrição renal, isquémia e congestão venosa (Sparkes et al. 2016).

As causas de proteinúria fisiológica incluem exercício intenso, hipertermia, temperaturas extremas e stress (von Dongen 2013).

2.1.2. Proteinúria Patológica

A abordagem à proteinúria patológica começa pela identificação da sua etiologia primária, distinguindo-se causas urinárias e não urinárias (IRIS 2016). Causas não urinárias estão associadas a produção de moléculas de baixo peso molecular (nomeadamente disproteinémias) filtradas no glomérulo que sobrecarregam a capacidade de reabsorção dos túbulos proximais (e.g. proteínas de Bence Jones) ou inflamação/infecção do tracto genital (e.g. prostatite ou metrite) (Elliot et al. 2017).

A proteinúria urinária patológica pode ter causas renais ou não renais (IRIS 2016). Deve avaliar-se a sua persistência (que está associada a origem renal) e a sua magnitude, preferencialmente utilizando o rácio proteína/creatinina urinária (Elliot et al. 2017).

2.1.3. Proteinúria Pré-Renal

A origem pré-renal da proteinúria implica a existência de concentrações anormalmente elevadas de proteínas plasmáticas de pequeno tamanho (Syme 2009). Estas proteínas (e.g. imunoglobulinas de cadeia leve, hemoglobina e mioglobina não ligadas a haptoglobina) podem ser filtradas e sobrecarregar o processo de reabsorção nos túbulos renais, levando ao surgimento de proteinúria (von Dongen, 2013).

Situações que podem causar proteinúria pré-renal incluem: lesão muscular (mioglobina), hemólise intravascular (hemoglobina), plasmocitoma, mieloma múltiplo (proteína de Bence-Jones) ou administração excessiva de plasma (Sink and Weinstein 2012).

A detecção de proteínas em excesso no plasma e urina, em conjunto com sinais clínicos de afecções que possam provocar esta situação, auxiliam no diagnóstico da causa primária (Lees et al. 2005).

Em certos casos, como em animais suspeitos de hemólise ou destruição muscular significativa, a proteinúria é um achado acidental, uma vez que a urianálise não é, por norma, prioridade no plano de diagnóstico (Elliot et al. 2017).

Alterações de concentração de globulinas são raras e difíceis de diagnosticar, uma vez que os métodos de tiras reactivas de rotina detectam predominantemente albumina e, por isso, algumas proteínas anormais (e.g. proteínas de Bence Jones) não são identificadas. Nestes casos é aconselhado recorrer-se a electroforese (von Dongen 2013).

2.1.4. Proteinúria pós-renal

Nos casos de proteinúria pós-renal existe a adição de proteína no tracto urinário posterior ao rim (ureter, bexiga ou uretra) ou tracto reprodutivo (Syme 2009). A inflamação dos locais anteriormente referidos deve ser considerada como uma possível causa (Lees et al. 2005). Outras causas de proteinúria pós-renal incluem traumatismo, hemorragia, isquémia, presença de urólitos e tumores, podendo surgir associadas a infecções do tracto urinário (Stockham and Scott 2008; Sink and Weinstein 2012).

A história clínica pode incluir alterações de micção, como estrangúria, disúria ou polaquiúria. Sinais sistêmicos são raros mas, se presentes, sugerem o envolvimento do tracto urinário superior ou do trato genital (von Dongen 2013). O exame físico deve incluir palpação abdominal (com especial incidência na bexiga, nomeadamente no seu tamanho e conteúdo), bem como inspecção dos órgãos genitais e exame rectal (von Dongen 2013).

A urianálise é parte da abordagem recomendada, sendo a densidade urinária um dos factores mais importantes a analisar (Elliot et al. 2017). Alguns autores sugerem que amostras de urina relativamente diluída (densidade urinária inferior a 1,020) devem ser submetidas a cultura bacteriana, para excluir infecções subclínicas (Elliot et al. 2017). Jepson (2009) demonstrou que gatos que desenvolvem azotémia no prazo de 12 meses tendem a ter densidade urinária (DU) significativamente mais baixa que gatos que se mantêm não-azotémicos. Porém, parte dos gatos que desenvolveram azotémia tinham $DU \geq 1,035$. Por este motivo, a presença de urina concentrada não exclui DRC precoce. Após resolução de infecções do tracto urinário, é também recomendada a realização de rácio proteína/creatinina (Meindl et al. 2018).

O exame microscópico da urina pode revelar, em alguns casos de proteinúria significativa, sedimento activo, com evidência de hematúria, células inflamatórias ou epiteliais e, possivelmente, microbiota (Sink and Weinstein 2012).

2.1.5. Proteinúria Renal

A proteinúria renal é causada por alteração de função renal e/ou inflamação do parênquima renal (Elliot et al. 2017), podendo resultar de: aumento da filtração glomerular de proteína, falha na reabsorção tubular de proteína, secreção tubular proteica, libertação de proteínas a partir de células tubulares danificadas, ou combinação dos vários motivos anteriores (Chew et al. 2011).

A proteinúria glomerular tende a apresentar proteínas de peso molecular intermédio (60-90 kD, como albumina) a grande (> 100 kD, como IgG), enquanto que a proteinúria tubular apresenta predominantemente proteínas de baixo peso molecular (<60 kD) (Elliot et al. 2017; Giraldi et al. 2019).

A disfunção glomerular pode ser consequência de: aumento de fluxo proteico através do glomérulo (secundário a perda de função dos nefrónios), que leva a aumento de pressão capilar glomerular; doença glomerular estrutural que leva a desenvolvimento anormal do glomérulo; ou glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos (Syme 2009; Elliot et al. 2017). Lesões glomerulares podem levar a aumento da permeabilidade ou diminuição da capacidade de reabsorção das células epiteliais, originando, desta forma, aumento da

quantidade de proteínas plasmáticas filtradas (Cannon 2014). A proteinúria glomerular resulta, tipicamente, numa grande quantidade de perda de albumina, a qual pode levar a hipoalbuminémia e outras complicações (Sink and Weinstein 2012). A proteinúria resultante de aumento de fluxo transglomerular pode ser exacerbada por disfunção tubular (Syme 2009). Em fases avançadas da doença glomerular, a taxa de filtração glomerular diminui, resultando em menor quantidade de proteína filtrada. Embora esta situação resulte em menor rácio proteína/creatinina urinária, também existe um aumento do grau de azotémia, correspondendo a pior prognóstico (DiBartola and Westropp 2014).

As causas de proteinúria glomerular incluem glomerulonefrite (rara em gatos), amiloidose e glomerulopatias hereditárias (ainda não documentadas em gatos) (Syme 2009). A amiloidose é relatada em Abissínios, muito embora a deposição de substância amilóide em felídeos ocorra sobretudo na medula renal, não resultando em proteinúria mensurável (Syme 2009).

A proteinúria tubular traduz-se por incapacidade de reabsorção de proteínas pelos túbulos (Lees et al. 2005) e pode ser resultado de diversas causas como inflamação, doenças infecciosas, hipóxia, hipotensão ou tóxicos (Sink and Weinstein 2012).

A inflamação activa do parênquima renal está associada com doenças renais agudas (pielonefrite, necrose tubular aguda), provavelmente acompanhada de sinais clínicos e presença de sedimento activo (Elliot et al. 2017).

A proteinúria renal pode também ter origem mista, conjugando alterações glomerulares e tubulares (Giraldi et al. 2019).

É pouco frequente encontrar gatos com doença renal que não são azotémicos e proteinúricos, com excepção de animais com FIV e FeLV. Gatos com azotémia ligeira a moderada podem ser proteinúricos ou não (Bartges and Polzin 2011).

Em gatos, a proteinúria renal tem, na maioria das vezes, como origem patologia primária do compartimento tubulointersticial, que causa alterações secundárias no glomérulo (Elliot et al. 2017).

A etiologia inclui, entre outros, doença renal crónica, insuficiência renal aguda, glomerulonefrite com deposição de imunocomplexos (*Bartonella*, PIF, FIV, FeLV) ou deposição de substância amilóide (Elliot et al. 2017).

Aconselha-se a identificação de uma causa, avaliação das sequelas e ponderação de custos, riscos e benefícios de procedimentos de diagnóstico para o paciente (von Dongen 2013). A abordagem deve, portanto, incluir uma caracterização do animal,

atentando à predisposição r tica para algumas doenas. A história pode ser indicativa de factores predisponentes e doenas subjacentes. O exame físico deve incluir avaliao do tracto urogenital (incluindo palpao dos rins) e determinao da presso arterial sistémica, aconselhando-se também exame da retina (von Dongen 2013).

O hemograma pode providenciar informaoes sobre a causa de proteinúria. O perfil bioquímico deve incluir valores renais, electrólitos, proteínas totais e albumina, devendo sempre ser adequado   anamnese e história clínica (DiBartola and Polzin 2014). A urianálise, nomeadamente a densidade urinária (DU), exame de sedimento e restante análise química, pode ser informativa da causa subjacente. Técnicas de imagiologia, como radiografia e ecografia, podem fornecer informao estrutural sobre os rins e outros  rgoos (von Dongen 2013).

Quando causas pré e p s-renais de proteinúria são excluídas e não existem sinais de inflamao activa no exame do sedimento urinário num animal com proteinúria persistente, a origem provável da proteinúria será glomerular ou tubular, situao onde se recomenda a sua quantificao (Elliot et al. 2017).

O diagnóstico definitivo da etiologia de doena renal crónica que origina proteinúria pode ser estabelecido através de biópsia renal (Vaden et al. 2005).

2.2. Deteco de Proteína na Urina

A pesquisa de proteína na urina é realizada para detectar doenas que causam excesso de perda de proteína pelos rins ou doenas que causam excesso sist mico de produo proteica (Lees et al. 2005). A proteinúria persistente corresponde à recolha de duas ou três amostras de urina positivas para proteinúria colhidas num período de 2 semanas (Lees et al. 2005). Se a persistência da proteinúria for provada, a sua excreo urinária deve ser quantificada (IRIS 2016).

A correcta interpretao dos níveis de proteína implica a análise do contexto da restante urianálise e quadro clínico (Ettinger et al. 2017).

Pequenas quantidades de proteína podem corresponder a um dado normal em urina muito concentrada, porém, proteinúria persistente ou em quantidades mais elevadas sugere que se faa mais investigao (Gedds 2013).

O exame de sedimento deve ser sempre realizado, uma vez que elementos do sedimento podem ser causa de reacoes positivas (Di Bartola and Polzin 2014). Em cães, para atribuir a origem da proteinúria a hemorragia isolada, o resultado dos eritrócitos no teste de tiras urinárias deve ser pelo menos 3+ e a hematúria tem de ser visível

macroscopicamente (Sink and Weinstein 2012). Porém, Vientós-Plotts et al (2015) sugerem que a presença de microhematúria na urina felina tem maior efeito no RPCU desta espécie.

2.2.1. Testes Quantitativos

2.2.1.1. Teste de tiras urinárias

O teste de tiras urinárias é considerado um teste semiquantitativo e colorimétrico, constituindo um bom meio de diagnóstico inicial (Stockham and Scott 2008). O método baseia-se na ligação de um pigmento indicador (azul de bromofenol) aos grupos amina (Sink and Weinstein 2012), medindo principalmente a albumina, e, em menor extensão, outras proteínas (DiBartola and Polzin 2014). O seu limite de detecção encontra-se entre 15 e 30 mg/dl (Sink and Weinstein 2012).

Tabela 1 - Interpretação de testes tiras urinárias positivos (Gregory et al. 2011)

Resultado de tiras urinárias	Interpretação/Quantidade Proteína
1 +	30 mg/dl
2 +	100 mg/dl
3 +	300 mg/dl
4 +	1000 mg/dl

Este teste pode ser influenciado por diversas variáveis, como a densidade e pH urinários (Bartges and Polzin 2011). Além disto, pode ter sensibilidade insuficiente para detectar pequenas quantidades de albumina, tipicamente inferiores a 30 mg/dl, sendo desaconselhado pela *International Renal Interest Society* (IRIS 2016).

Reacções falsas-positivas ocorrem em casos de valores extremos de alcalinidade da urina (pH>8) combinados com urina concentrada, sobressaturação do teste (que pode diluir o tampão necessário), contaminação com resíduos de produtos de limpeza (como compostos de amónio quaternário, clorexidina), armazenamento impróprio dos testes de tiras urinárias e utilização de fármacos (como fenazopiridina) (Sink and Weinstein 2012). Em gatos machos inteiros, a cauxina é responsável por falsos positivos por reacção cruzada com reagentes do teste, resultando em valores mais elevados quando comparados com fêmeas ou machos castrados (Miyazaki et al. 2007; Lyon et al. 2010). Os testes de tiras urinárias têm sensibilidade razoável (90%), mas fraca especificidade (11%) (Moore et al. 1991; IRIS 2016), particularmente em gatos inteiros (IRIS, 2016; Ettinger et al. 2017). Está em estudo a possibilidade de remoção selectiva da cauxina felina da urina, recorrendo a aglutinina de *Lens culinaris* (LCA), para aumento da especificidade deste teste (Miyazaki et al. 2011; Mischke 2011).

Podem ocorrer falsos negativos em urina muito ácida ou diluída, baixas concentrações de albuminúria ou proteína de Bence Jones (Sink and Weinstein 2012; IRIS 2016).

Testes de tiras urinárias positivos devem ser confirmados com outros testes como teste de ácido sulfosalicílico (SSA - sulfosalicylic acid), rácio proteína/creatinina urinária (RPCU) ou ensaios de microalbuminúria (Stockham and Scott 2008).

Os resultados de proteína deste teste devem ser sempre avaliados em conjunto com a densidade urinária (Mischke 2011), uma vez que pequenas quantidades de proteína em urina diluída sugerem níveis de proteinúria mais significativos quando comparados com quantidades semelhantes em urina mais concentrada (Sink and Weinstein 2012). Zatelli (2010) sugeriu que, em cães, a realização de RPCU seria dispensável caso a combinação alguns resultados de proteinúria em fita e densidade urinária ocorresse, tal como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2 - Interpretação sugerida de testes de tiras urinárias e densidade urinária em cães

Densidade Urinária	Resultados de tiras urinárias		
	0	1+	2+
<1,012	NP	RPCU	RPCU
1,012-1,034	NP	NP	RPCU
>1,035	NP	NP	RPCU

NP – não proteinúrico, sem necessidade de quantificação, RPCU – realizar rácio proteína/creatinina urinária (segundo Zatelli et al. 2010).

Quando o teste de tira urinária é positivo para proteinúria, a abordagem posterior inclui a definição da sua origem e a determinação da sua magnitude (quanto mais proteinúria, maior a gravidade da doença de base) (Bartges and Polzin 2011).

2.2.1.2. Teste do ácido sulfosalicílico (SSA)

O teste do ácido sulfosalicílico (SSA - sulfosalicylic acid test) é um ensaio turbidimétrico semi-quantitativo, normalmente utilizado para confirmação de proteinúria, após resultado positivo em teste de tiras urinárias (Sink and Weinstein 2012). O ácido sulfosalicílico desnatura as proteínas na urina, o que causa a sua precipitação, procedendo-se à medição da sua turvação. Posteriormente, a turvação é classificada numa escala visual numerada de 0 a 4 (Grauer 2007), sendo que o limite de detecção de proteína é 5 mg/dl. (Stockham and Scott 2008). Um conjunto de soluções padrão (0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75 e 100 mg albumina/dl urina) pode ser usado para obtenção de resultados quantitativos,

embora não seja muito utilizado na prática clínica em detrimento do teste SSA na sua forma mais simples, devido à sua praticidade (Sink and Weinstein 2012).

Ao contrário do teste de tiras urinárias que apenas detecta albumina, o teste SSA identifica também globulinas e proteínas de Bence Jones (IRIS 2016; Ettinger et al. 2017).

Em gatos, o teste SSA pode resultar em falsos-positivos (Lyon et al. 2010), devido a antibióticos (penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas), agentes de contraste radiográfico, ausência de centrifugação de amostra, timol ou tolbutamida (Gregory 2011). Falsos negativos podem resultar de níveis altos de pH urinário (Miyazaki et al. 2007). Por estes motivos, testes mais específicos para a proteinúria, tais como RPCU e ensaios de microalbuminúria são recomendados nesta espécie (Mardell and Sparkes 2006).

2.2.1.3. Ensaio de Microalbuminúria

A microalbuminúria corresponde à presença de albumina na urina, a qual não é detectada nas tiras urinárias, tipicamente entre 1 e 20-30 mg/dl (Futrakul et al. 2009). Valores dentro deste intervalo são considerados microalbuminúria, enquanto que um resultado superior é denominado proteinúria significativa (Pressler 2013).

Em humanos, a microalbuminúria é associada com lesão vascular endotelial, aumento de risco de mortalidade, nefropatia diabética (Pressler 2013), progressão de insuficiência renal e enfarte do miocárdio (Futrakul et al. 2009; Hemmelgarn et al. 2010; DiBartola and Westropp 2014).

Em gatos, a microalbuminúria está associada a doenças sistémicas subjacentes, incluindo doenças do tracto urinário (Whittemore et al. 2007) e diabetes mellitus (Al-Ghazlat et al. 2011). É ainda controverso se a microalbuminúria se apresenta nos felídeos como factor de risco para o desenvolvimento de doença renal progressiva (DiBartola and Westropp 2014). A detecção precoce desta situação permite ao clínico um melhor controlo da doença renal, bem como um atraso da sua progressão (Vaden 2004).

A detecção de microalbuminúria permite diagnóstico precoce de aumento patológico de excreção de proteína urinária (Pressler 2013).

Um dos testes disponível comercialmente corresponde ao Heska Early Renal Detection (ERD)-HealthScreen®, teste quantitativo que utiliza um anticorpo monoclonal anti-albumina espécie-específico e cujo limite de detecção é 1 mg/dl (Welles et al. 2006; Grauer 2007). As amostras de urina são diluídas a uma concentração padrão, corrigindo desta forma a densidade urinária (Pressler 2013). As reacções positivas são posteriormente classificadas como baixas, médias, elevadas ou muito elevadas, com base na intensidade da reacção, tornando a classificação algo subjectiva (Mardell and Sparkes 2006).

As indicações para o teste de microalbuminúria incluem monitorização de proteinúria e resultados de testes de rastreio de proteinúria pouco claros ou suspeita de falso-positivo ou falso-negativo, necessitando-se, desta forma, de testes mais sensíveis (IRIS 2016). Em comparação com os testes de tiras urinárias e SSA, a determinação de microalbuminúria aparentou ter maior valor de diagnóstico para detecção desta alteração em gatos saudáveis (Hanzlicek *et al.*, 2012). Este teste tem elevada correlação com o RPCU (Mardell and Sparkes 2006) e tem elevada capacidade de detecção de baixos níveis de albuminúria (Lyon *et al.* 2010). Estes ensaios apresentam elevada especificidade (82% em gatos) mas baixa sensibilidade (43%) para diferenciar animais saudáveis e doentes (DiBartola and Westropp 2014). Testes positivos devem ser confirmados com testes de seguimento num período de 7 a 10 dias para assegurar a sua veracidade e persistência (IRIS 2016).

2.2.1.4. Albumina Urinária e Rácio Albumina/Creatinina Urinária

A albumina tem peso molecular (69 000 Dalton) muito próximo do limite de filtração, existindo algum fluxo transglomerular, o que faz com que surja alguma quantidade de albumina no filtrado. A albumina tende a ser reabsorvida, na sua maioria mas não na sua totalidade, no túbulo contornado proximal (Bartges and Polzin 2011). Alterações nos nefrónios levam ao aumento da passagem de albumina para a urina (Pressler 2013). A albuminúria define-se como concentração de albumina superior a 30 mg/dl (IRIS 2016) em urina com densidade 1,010 (Hanzlicek *et al.* 2012). Desta forma, a albumina é o componente proteico maioritário na urina, tanto de gatos saudáveis como de gatos com proteinúria renal (Elliot *et al.* 2017). Em gatos, a detecção de albuminúria persistente é evidência de doença renal crónica (Littman 2011).

A medição de albumina urinária ou rácio albumina/creatinina urinária (RACU) foram desenvolvidos para detecção de albuminúria e quantificação de albumina no líquido cefalorraquidiano (Kuwahara *et al.* 2008). Embora estes testes tenham elevada sensibilidade e especificidade quando comparados com testes mais tradicionais (como o teste de tiras urinárias), o RACU fornece informações semelhantes ao RPCU (embora os seus resultados não sejam directamente comparáveis) (Sink and Weinstein 2012).

Actualmente, tanto a medição de albumina urinária como o RACU apenas são usados para investigação e em alguns laboratórios de referência (Sink and Weinstein 2012).

2.2.1.5. Rácio Proteína/Creatinina Urinária (RPCU)

O rácio proteína/creatinina urinária é a forma mais conveniente de quantificar proteinúria, sendo obtido através da divisão da concentração de proteína urinária (mg/dl) pela concentração de creatinina urinária (mg/dl) (Bartges and Polzin 2011).

A creatinina é produzida a uma taxa constante sendo, posteriormente, filtrada no glomérulo, sem secreção ou reabsorção significativa nos túbulos renais. A quantidade excretada diariamente mantém-se estável e, portanto, a sua concentração varia proporcionalmente com o volume urinário (Geddes 2013). A creatinina funciona, então, como um factor de correcção do volume urinário (Syme 2009).

O limite de detecção deste teste situa-se em 5 mg/dl, o qual não é afectado por volume ou concentração urinária. O RPCU apresenta sensibilidade insuficiente (Lyon et al. 2010) para detectar níveis muito baixos de albuminúria, em fases iniciais de doença renal (Elliot et al. 2017). A especificidade deste teste é alta, rondando os 99,2% (Lyon et al. 2010).

É importante a padronização da forma como as amostras de urinas são obtidas e manuseadas em medições seriadas (Sink and Weinstein 2012). O RPCU não é grandemente influenciado pelo método de colheita, seja cistocentese ou colheita livre, facilitando a utilização deste método de quantificação de proteinúria (Beatrice and Zatelli 2010). O cálculo do RPCU pode ser efectuado tanto através da média de várias amostras de urina como a partir de um *pool* de amostras (LeVine et al. 2010). O exame de sedimento deve ser efectuado em todas as amostras, uma vez que a piúria e hematuria macroscópica marcada podem influenciar o RPCU, não devendo ser calculado nestes casos, uma vez que a adição de proteína complica a sua interpretação (Bagley et al. 1991). O rácio deve ser calculado o mais depressa possível após a colheita ou, em alternativa, deve congelar-se imediatamente o sobrenadante da amostra para aumentar a sua estabilidade e minimizar o risco de erros na classificação de proteinúria (Sink and Weinstein 2012).

A demonstração da persistência da proteinúria é recomendada (Elliot et al. 2017). Por este motivo, aconselha-se a realização de medições seriadas, em sentido prático, a média de pelo menos três medições separadas por duas semanas ou utilizar a mistura de três amostras recolhidas no mesmo período (Bartges and Polzin 2011; Sink and Weinstein 2012).

Devem ser utilizados aparelhos em que não exista a possibilidade de contaminação cruzada com plasma (onde a quantidade de proteína é 500 a 1000 vezes maior e a quantidade de creatinina 25 a 100 vezes menor) (Elliot et al. 2017).

O *gold standard* de análise de proteína urinária seria a colheita da urina de 24 horas, com posterior cálculo de mg de proteína/kg de peso vivo (Syme 2009). A determinação do RPCU apresenta-se como uma alternativa (White et al. 1984), apresentando o mesmo limite de detecção (Monroe et al. 1989; DiBartola and Westropp 2014). Uma das vantagens do rácio é a mitigação do efeito da variação de volume de urina na concentração de proteína urinária (Lees et al. 2005), apresentando boa correlação com a medição de proteína urinária em 24 horas (Adams et al. 1992; DiBartola and Westropp 2014).

Segundo a IRIS (2016), a interpretação dos resultados de RPCU em gatos segue as indicações da Tabela 3.

Tabela 3 – Interpretação dos resultados do RPCU (IRIS 2016)

Resultado RPCU	Interpretação
<0,2	Normal
0,2-0,4	Proteinúria <i>borderline</i> /incipiente
>0,4	Proteinúria

Recomenda-se a monitorização periódica de animais com proteinúria incipiente (IRIS 2016).

Resultados superiores a 0,4 e inferiores a 1 correspondem a proteinúria ligeira a moderada, que pode ser indicativa de disfunção tubular ou glomerular (IRIS 2016).

Valores de RPCU superiores a 1 correspondem a proteinúria grave (IRIS 2016). Resultados situados entre 1 e 2 podem também ser observados em gatos no estadio final de doença renal (Lees et al. 2005). Rácios superiores a 2 são fortemente sugestivos de doença glomerular (embora não se possa excluir outras causas sem biópsia renal) (IRIS 2016; Ettinger et al. 2017).

O consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) sugere que variações de RPCU de gatos proteinúricos devem ser superiores a 40% para serem consideradas significativas, enquanto que em animais com rácios dentro dos valores de referência necessitam de variar em 90% para concluir com níveis de confiança adequados que a magnitude da perda de proteína aumentou (Lees et al. 2005).

Devido à sua importância como marcador de progressão de DRC, a monitorização do RPCU conjuntamente com a creatinina plasmática deve ser advogada como parte do painel de análises recomendado para gatos geriátricos (Jepson et al. 2009).

2.2.2. Avaliação Qualitativa da Proteinúria

A avaliação qualitativa corresponde à identificação de proteínas específicas na urina. Esta identificação de padrões proteicos pode ajudar a determinar a presença de disfunção tubular e/ou glomerular (Bartges and Polzin 2011).

A proteinúria de origem glomerular está associada a proteínas de alto peso molecular, enquanto que a origem tubular relaciona-se com proteínas de baixo peso molecular. Proteínas de muito baixo peso molecular (12-15 kDa) podem ser indicativas de lesão tubular grave (Gibaldi et al. 2019).

Gatos saudáveis em risco de desenvolver DRC apresentam frequentemente padrões electroforéticos de proteinúria glomerular, que não são associados com progressão de DRC ou proteinúria. É possível que este padrão corresponda a um dado fisiológico em animais saudáveis (Gibaldi et al. 2019). Por outro lado, a presença de proteínas com baixo peso molecular foi associada a DRC e proteinúria, reforçando a presença de lesões tubulointersticiais nos doentes renais crónicos, mesmo em animais não-azotémicos ou com RPCUs não significativos (Gibaldi et al. 2019).

A proteómica, ou seja, análise de proteínas expressadas em tecidos, células e fluidos biológicos, permitiu a identificação de 6 clusters em marcadores de saída que podem corresponder a 6 potenciais biomarcadores que podem identificar gatos em risco de desenvolver azotémia (Jepson et al. 2013).

A identificação de algumas proteínas urinárias específicas podem corresponder a indicadores promissores de lesão renal (Elliot et al. 2017).

A N-acetil-beta-D-glucosaminidase é uma enzima lisossómica presente nas células epiteliais dos túbulos contornados proximais, libertada na urina após lesão tubular (Pressler 2013). A NAG A é uma isoenzima excretada continuamente, podendo estar aumentada durante o metabolismo proteico, enquanto que a isoenzima NAG B apenas é libertada aquando de lesão das células tubulares (Bartges and Polzin 2012). Pode, então, calcular-se o índice NAG (rácio de actividade NAG na urina em gramas de creatinina urinária), que se relaciona com a gravidade da proteinúria e como preditor de desenvolvimento de azotémia no espaço de 12 meses (Jepson et al. 2009).

A cauxina é uma proteína urinária envolvida na produção de felinina (feromona felina) produzida nos túbulos proximais, com concentrações particularmente elevadas em gatos machos inteiros, uma vez que a cauxina é influenciada por hormonas sexuais (Mischke 2011). Por este motivo, um estudo sugere que o limite superior dos valores de

referência para gatos machos inteiros deveria rondar os 0,6 (Lees et al. 2005). Existe uma correlação fraca mas significativa entre o rácio cauxina/creatinina urinária e o RPCU (Jepson et al. 2010). A cauxina encontra-se reduzida em casos de nefrite tubulointersticial e azotémia (Miyazaki et al. 2007). Porém, a sobreposição dos valores de rácio cauxina/creatinina urinária entre gatos que desenvolveram azotémia e aqueles que se mantiveram não-azotémicos em 12 meses, torna a cauxina um fraco biomarcador precoce de doença renal crónica (Jepson et al. 2010).

A cistatina C é uma molécula de baixo peso molecular sintetizada a taxa constante por células nucleadas. Esta proteína é filtrada livremente no glomérulo mas é reabsorvida na sua maioria, sendo apenas excretadas pequenas quantidades na urina de animais saudáveis (Uchida 2002). Lesões tubulares prejudicam a sua reabsorção, aumentando a quantidade de cistatina C urinária, correlacionando-se desta maneira com lesões nos túbulos renais (Williams and Archer 2016).

A proteína de ligação ao retinol (RBP) é uma proteína de baixo peso molecular produzida no fígado que funciona como um transportador da vitamina A. Se livre, a RBP é filtrada no glomérulo e completamente reabsorvida no túbulo proximal (Pressler 2013). Quando a reabsorção neste local se encontra comprometida, existe aumento da concentração de RBP na urina, estando demonstrado que está aumentada em gatos com doença renal crónica e hipertiroidismo (van Hoek et al. 2009).

2.3. Proteinúria e Doença Renal Crónica

2.3.1. Patologia da doença renal associada a proteinúria

Na doença renal crónica, existem lesões irreversíveis nos nefrónios, as quais levam à substituição do parênquima renal por tecido fibroso e expansão do interstício (Bartges and Polzin 2011). Assim, o quadro histológico mais comum em felídeos idosos é a fibrose intersticial crónica com infiltrado inflamatório intersticial moderado (Cannon 2014).

Os restantes nefrónios funcionais passam por um processo de adaptação, que leva a hipertrofia glomerular e hiperfiltração secundária a hipertensão glomerular capilar, possivelmente resultado de activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Brown SA and Brown CA 1995), que ocorre na tentativa de manter a taxa de filtração glomerular (Syme 2009). A angiotensina II provoca constrição especialmente selectiva da arteríola eferente, levando a hiperfiltração. A hiperfiltração aumenta o movimento transglomerular de proteínas, levando à ocorrência de proteinúria (DiBartola and Westropp 2014).

Estima-se que cerca de 50-66% de gatos com DRC são não-proteinúricos e 20% apresentam proteinúria significativa (King 2007). A longo prazo, estas adaptações são nefastas, levando a fibrose intersticial e inflamação, com maior perda de nefrónios (Elliot et al. 2017).

Desta forma, o grau de proteinúria pode ser indicativo da gravidade da lesão glomerular, hipertensão e hiperfiltração (aumentando o fluxo transglomerular de proteína por nefrónio) ou do grau de disfunção tubular (Chew et al. 2011).

A proteinúria persistente em urina com sedimento inactivo é sugestiva de doença renal crónica (IRIS 2016). O RPCU surge como um método útil, uma vez que a magnitude de elevação do rácio é proporcional à taxa de progressão da doença renal crónica (DRC) (Chakrabarti et al. 2012), bem como ao risco de complicações (Syme 2009). Um aumento de 0,1 no rácio proteína/creatinina urinária foi associado a cerca de 24% de aumento de risco de progressão de DRC (Chakrabarti et al. 2012).

Da mesma forma, a proteinúria relaciona-se com o desenvolvimento de DRC azotémica em gatos saudáveis e não azotémicos (Jepson et al. 2009; Chakrabarti et al. 2012) e com a diminuição do tempo de sobrevida em gatos com DRC (Syme 2006), servindo como factor prognóstico (King 2006; Kuwahara et al. 2006). Em gatos com DRC, a sobrevivência correlaciona-se com a proteinúria; gatos com RPCU entre 0,2 a 0,4 têm 2,9 vezes maior probabilidade de morte ou eutanásia, enquanto que este valor sobe 4 vezes quando o RPCU é superior a 0,4 (DiBartola and Westropp 2014).

Recomenda-se, portanto, a avaliação do grau de proteinúria em todos os gatos com DRC e azotémia, para a classificação da doença, bem como valor de prognóstico. A maioria dos gatos tende a ter níveis de proteinúria incipiente ou moderada (RPCU 0,2-1) (Lees et al. 2005; Elliot et al. 2017). Em casos crónicos com situações que podem ser complicadas por perda de proteína, os animais devem ser testados para proteinúria semestralmente (Lees et al. 2005).

A avaliação de proteinúria em animais não azotémicos é também relevante, uma vez que proteinúria incipiente a moderada pode actuar como marcador de diversas doenças sistémicas, podendo danificar o rim se persistir cronicamente (Bartges and Polzin 2011).

2.3.2. Associação entre proteinúria e lesão renal progressiva

As proteínas plasmáticas que atravessam os capilares glomerulares podem acumular-se e estimular a proliferação de células mesangiais e aumento de produção de matriz (Bartges and Polzin 2011). Além disto, quantidades excessivas de proteína no filtrado glomerular podem ser directamente tóxicas para as células epiteliais tubulares e levar a

inflamação intersticial, fibrose e apoptose (Wehner et al. 2008; Cravedi et al. 2013). Tal facto é sugerido por estudos *in vitro* que mostraram que estas células libertavam factores pró-inflamatórios e pró-fibróticos após exposição a proteínas plasmáticas (Cravedi et al. 2013).

As células tubulares proximais normalmente reabsorvem proteínas do filtrado glomerular por pinocitose. A albumina e outras proteínas acumulam-se nos lisossomas e, posteriormente, são metabolizadas em aminoácidos. Em animais proteinúricos, existe processamento excessivo nos lisossomas, causando lesões enzimáticas no citoplasma. (Chew et al. 2011).

O aumento de permeabilidade glomerular a proteínas permite o contacto entre as células tubulares com transferrina, complemento e lipoproteínas. A transferrina aumenta a absorção de ferro pelas células epiteliais, o que leva à catalização da formação de moléculas de oxigénio reactivo, que podem levar a lesão oxidativa (Elliot et al. 2017). As proteínas do complemento podem ser activadas (através de citoquinas) pela bordadura em escova das células tubulares proximais, resultando na inserção de um complexo de ataque à membrana, seguido por lesão do citosqueleto e lise celular. Todo este processo leva a lesão irreversível do túbulo proximal e interstício, resultando na activação de fibroblastos, e consequente fibrose e perda de nefrónios (Wehner et al. 2008).

Em fases finais de DRC, a magnitude da proteinúria pode diminuir uma vez que, nessas situações, é cada vez mais diminuto o número de nefrónios através dos quais pode existir perda de proteína (Lees et al. 2005).

A proteinúria, nomeadamente o RPCU, é um dos factores mais fortemente associados com morte no período de um mês em animais doentes renais crónicos (Kuwahara et al. 2006).

2.3.3. Factores de risco para o desenvolvimento de proteinúria na Doença Renal Crónica

Os factores de risco para o desenvolvimento de proteinúria incluem concentração de creatinina sérica elevada e pressão arterial sistólica elevada. Estes factores apoiam a hipótese da existência de hiperfiltração na doença renal crónica, especialmente com a maior perda de nefrónios funcionais (Elliot et al. 2017).

Syme (2006) observou que tanto o RPCU como a idade e a concentração de creatinina sérica estavam associados com a taxa de sobrevivência. Não se provou relação com o género e pressão arterial sistólica. Este estudo sugere também que as medições do rácio proteína/creatinina urinária podem ser usadas como indicador de prognóstico na DRC. Cerca de 50% das mortes ocorridas numa população de gatos com DRC foram resultado de doença renal progressiva ou descompensação aguda de azotémia.

A proteinúria pode servir como marcador de hipertensão, disfunção endotelial generalizada ou perda de funcionalidade tubular, os quais podem estar ligados a progressão de doença renal (Jacob et al. 2005). A proteinúria tem também papel directo na lesão renal, uma vez que possui efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos, os quais contribuem para a lesão tubulointersticial. A proteinúria foi também associada com transdiferenciação de células epiteliais tubulares em miofibroblastos, contribuindo para a progressão da fibrose renal (Bartges and Polzin 2011).

2.4. Tratamento da Proteinúria

O tratamento da proteinúria é fulcral, uma vez que abranda as lesões provocadas pela mesma, aumentando o tempo de sobrevivência (Bartges and Polzin 2011; Chakrabarti et al. 2012). O objectivo da terapêutica é a redução para valores não-proteinúricos, ou, pelo menos, redução para 50% do valor de RPCU inicial (Ettinger et al. 2017).

Tabela 4 - Resumo das recomendações do Consenso do ACVIM relativo a monitorização e tratamento de proteinúria segundo resultados de RPCU (adaptado Lees et al. 2005)

	Gato Não Azotémico	Gato Azotémico
Monitorizar progressão	>0,4	Todos os animais
Procurar causa primária	>1,0	Todos os animais
Iniciar terapêutica anti-proteinúrica	>2,0	>0,4

Os fármacos mais recomendados são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), os quais apresentam os melhores resultados na redução de excreção de proteína urinária (Agodoa 2001), actuando em cerca de 7 a 10 dias após início de tratamento e com um efeito que perdura pelo menos durante 6 meses (Cannon 2014). Estes fármacos anti-proteinúricos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), diminuem a pressão intraglomerular (e pressão sistémica), através da sua acção preferencial de inibição de constrição na arteríola eferente, com conseqüente diminuição da hiperfiltração. Além disto, contribuem para a diminuição do stress oxidativo renal, o qual contribui para a progressão de doença renal crónica (Chew et al. 2011).

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) actuam pelo bloqueio da conversão de angiotensina I em angiotensina II (Lavalley et al. 2017). Estes fármacos têm demonstrado grande capacidade de redução de pressão glomerular em gatos com

massa renal experimentalmente reduzida (Brown 2001), tendo o seu efeito anti-proteinúrico sido provado em casos clínicos de doença renal crónica (King 2006).

Através da redução da vasoconstrição da arteríola eferente, existe também diminuição da hipertensão intraglomerular e da hiperfiltração (Chua and Bakris 2004). Desta forma, existe redução da taxa de filtração glomerular (TFG), o que pode levar a pequenos aumentos da creatinina sérica (Bartges and Polzin 2011), devendo ser usado com precaução em gatos com doença renal (Cannon 2014).

O grau de redução de proteinúria nestes pacientes é proporcional ao grau de proteinúria antes do tratamento, ou seja, animais mais proteinúricos têm maiores reduções da proteinúria após tratamento com IECA (King 2006; Mizutani 2006). Efeitos secundários como incrementos superiores a 30% de creatinina, hipercaliémia e hipotensão sistémica são pouco frequentes, o que prova a boa tolerabilidade destes fármacos (Lavallee et al. 2017). Apesar da eficácia dos efeitos anti-proteinúrico e nefroprotector a longo prazo (Lavallee et al. 2017), ainda não foram demonstrados benefícios (apenas tendências favoráveis) no aumento do tempo de sobrevivência (King 2006) ou redução do grau de azotémia num período de 6 meses (Mizutani 2006).

Utiliza-se frequentemente benazepril e enalapril, ambos na dose 0,5-2 mg/kg SID a BID (Brown 2001).

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAII) exercem os seus efeitos sobre o receptor de angiotensina II subtipo I (AT1), que influencia efeitos adversos do SRAA no sistema cardiovascular e rins (Bartges and Polzin 2011).

A selectividade de fármacos como o telmisartan para estes receptores confere vantagem sobre os IECA, pois mantém os efeitos benéficos dos receptores AT2 (receptor de angiotensina II subtipo 2), nomeadamente os efeitos vasodilatadores na arteríola aferente, preservando a TFG (Elliot et al. 2017). Além disto, existe alguma evidência que, à semelhança do ser humano, os IECA podem ter a sua eficácia reduzida quando surgem mecanismos de escape à enzima de conversão de angiotensina, formando vias de conversão alternativas de angiotensina I em angiotensina II. Nestes casos, o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II surgem como uma solução eficaz (Cannon 2014; Sparkes et al. 2016).

O telmisartan é utilizado na dose de 1 mg/kg SID (Bartges and Polzin 2012).

A administração de dieta renal aparentou ser mais eficaz no controlo da proteinúria e hipertensão sistémica quando comparada com dieta de manutenção, num estudo em cães (Cortadellas et al. 2014). A proteína deve encontrar-se em quantidade moderadamente reduzida, porém, deve ser de elevada qualidade (Lees et al. 2005). Suplementação com

ácidos gordos polinsaturados ω -3, nomeadamente ácido eicosapentaenóico em doses altas, foi considerada um método com capacidade de redução de proteinúria e abrandamento de progressão de doença renal em modelo de rim canino (Brown 1998).

Jepson (2007) observou um declínio significativo no RPCU de gatos após tratamento com amlodipina. A mudança no rácio foi especialmente marcada em gatos proteinúricos já anteriormente diagnosticados com hipertensão.

Outra potencial estratégia de redução de proteinúria é a utilização de antagonistas dos receptores de endotelina (Bartges and Polzin 2011).

2.5. Proteinúria e Pressão Arterial Sistémica

Em gatos, a pressão arterial tem, na maioria das vezes, uma causa primária, sendo raramente idiopática (Jepson 2007). As doenças mais comumente associadas a hipertensão sistémica são insuficiência renal aguda e doença renal crónica (Syme 2002; Atkins and Grauer 2007), documentada em 20 a 60% dos casos (Littman 2011). A retinopatia hipertensiva é a manifestação clínica mais comum, ocorrendo em 60% dos casos (Jepson 2007). O coração é outro órgão-alvo da pressão arterial, existindo maior prevalência de anomalias cardiovasculares em gatos doentes renais hipertensos (65%) do que normotensos (35%) (Syme 2002). O cérebro é também um órgão-alvo (Chew et al. 2011).

O mecanismo fisiopatológico comumente proposto para a hipertensão sistémica de animais com DRC inclui alterações na retenção de sódio, activação do SRAA e activação excessiva do sistema nervoso simpático (Bartges and Polzin 2011). Existe aumento da retenção de sódio e água e vasoconstrição arteriolar, factores que contribuem para o aumento do volume sanguíneo, débito cardíaco e resistência vascular sistémica, o que leva ao desenvolvimento de hipertensão (Chew et al. 2011).

O rim é um dos órgãos-alvo dos efeitos da hipertensão. As manifestações de lesão renal correspondem a progressão de doença renal e proteinúria, devendo esta última ser controlada nestes casos (Bartges and Polzin 2011).

Inicialmente, em pacientes com DRC, o mecanismo de hipertensão glomerular que aumenta a taxa de filtração glomerular (TFG) pelo aumento da função dos restantes nefrónios funcionais já está presente (Elliot et al. 2017). A sobreposição de hipertensão sistémica exacerba a hipertensão glomerular, contribuindo para a progressão da DRC (Syme 2009), resultando em glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial, associada a proteinúria (Chakrabarti et al. 2012). Doentes renais crónicos tendem, portanto, a ser mais hipertensos do que animais saudáveis (Kobayashi 1990), sendo a creatinina um factor independente para o aumento da pressão arterial. Aumentos de creatinina ocorrem em até 74% dos gatos hipertensos (Bijsmans et al. 2015).

Os gatos com hipertensão sistémica tendem a ser mais proteinúricos do que os animais normotensos, o que é causado, pelo menos a nível parcial, pela transmissão do aumento da pressão arterial sistémica à pressão dos capilares glomerulares (Wehner et al. 2008; Syme 2009). Uma explicação alternativa afirma que pacientes hipertensos têm maior probabilidade de ter doença renal (Syme 2006). A magnitude da proteinúria deve sempre ser avaliada, uma vez que está directamente relacionada com o grau de elevação de pressão arterial e inversamente relacionada com a eficácia da terapia antihipertensiva (Mathur et al. 2002; Jepson 2007).

Em pacientes humanos e cães, foi provada uma associação entre hipertensão, proteinúria e progressão de doença renal, o que ainda não foi demonstrado em felídeos (Jepson 2007).

Estudos em pessoas sugerem que quanto maior for a proteinúria de um indivíduo antes do início da terapêutica, maior o benefício de controlo rigoroso de pressão arterial (Peterson et al. 1995). Em seres humanos com proteinúria secundária a DRC, o estabelecimento de um objectivo de pressão arterial mais baixa está associado a benefícios a longo prazo no que diz respeito à manutenção de função renal (Hildebrand and Garg 2013). Já em gatos, quanto mais elevado o RPCU, mais difícil é alcançar controlo adequado da PAS (pressão arterial sistémica) a longo prazo (Jepson 2007).

Em estudos realizados em cães com DRC, a hipertensão e proteinúria significativa foram associados com tempos de sobrevivência mais reduzidos (Wehner et al. 2008). A grande prevalência de hipertensão em animais azotémicos é um argumento que demonstra a importância da monitorização da pressão arterial em gatos idosos e, particularmente, em gatos com DRC (Bijsmans et al. 2015).

O objectivo da terapêutica consiste na diminuição da pressão arterial para valores inferiores a 150/95 mmHg, minimizando o risco de lesão nos órgãos-alvo. A decisão de tratamento é baseada na gravidade e persistência da hipertensão, devendo a terapêutica ser dirigida à causa primária, se esse for o caso (Jepson 2007). O tratamento é baseado em fármacos anti-hipertensivos como IECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio (Elliot et al. 2017).

A utilização de fármacos bloqueadores de canais de cálcio (como a amlodipina) pode, porém, exacerbar o risco de hipertensão glomerular e proteinúria, devido à vasodilatação da arteríola aferente (Syme 2009), que pode potenciar a transmissão da pressão arterial sistémica aos capilares glomerulares (Syme 2011). Porém, em gatos com hipertensão, a amlodipina reduziu os níveis de proteinúria (Jepson 2007).

Fármacos que diminuam tanto a pressão intraglomerular como a pressão sistémica beneficiam o paciente proteinúrico. Bloqueadores do SRAA (como os IECA), pela sua acção preferencial de dilatação da arteríola eferente, diminuem a pressão glomerular, reduzindo

em muitos casos a perda de proteína (Chew et al. 2011), tornando-se particularmente úteis em doentes renais crónicos proteinúricos e hipertensos, pois atrasam o declínio da função renal (Wehner et al. 2008). Nestes casos, pode considerar-se doses mais altas de IECA ou início de terapêutica com bloqueadores dos receptores de angiotensina II (telmisartan) (Chew et al. 2011).

2.6. Proteinúria e Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é a endocrinopatia mais prevalente em gatos idosos, frequentemente associado com a doença renal crónica (Carney et al. 2016). 64-86% dos gatos hipertiroideos são proteinúricos, com RPCU > 0,4 (van Hoek et al. 2009).

A proteinúria, normalmente ligeira (Syme 2009), associada a hipertiroidismo não é devida apenas ao aumento de excreção de albumina (Syme and Elliot 2001), podendo também ser secundária à excreção de outras proteínas incluindo NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidase), RBP (*retinol binding protein*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*), algumas das quais reflectem lesão ou disfunção renal tubular (van Hoek et al. 2009; Williams et al. 2010).

A perda de proteína pela urina é, portanto, devida ao estado de hiperfiltração em que estes animais se encontram (Syme 2009). No entanto, a proteinúria não é um bom marcador renal em animais que têm, concomitantemente, DRC e hipertiroidismo (Williams et al. 2010), uma vez que está presente na maioria dos animais hipertiroideos (Chew et al. 2011).

Animais hipertiroideos tendem a ser significativamente mais hipertensos do que animais saudáveis antes do tratamento (Kobayashi 1990), ocorrendo aumento de PAS em 10-23% dos gatos hipertiroideos (Syme and Elliot 2003). Porém, após início de terapêutica, tende a existir uma acentuada descida dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, o que sugere que a hipertensão nestes casos é reversível (Kobayashi 1990). O mecanismo da hipertensão não é totalmente compreendido mas está possivelmente ligado a aumento de sensibilidade a catecolaminas (Syme and Elliot 2003).

Em animais concomitantemente hipertiroideos e doentes renais crónicos, aumentos de T4 levam a aumento da actividade beta-adrenérgica e activação do SRAA, levando a aumento do débito cardíaco, sobrecarga de volume, retenção de sódio, hipertensão renal e esclerose glomerular, originando hipertensão e maior lesão renal (Kobayashi 1990; Carney et al. 2016). Desta forma, o consenso de 2016 do *American Association of Feline Practitioners* (AAFP) aconselha o seu tratamento, sendo necessária cuidadosa monitorização para garantir que estes felídeos se mantêm eutiroides (Carney et al. 2016). Após tratamento para hipertiroidismo, a proteinúria diminui significativamente na maioria dos gatos, incluindo azotémicos (Syme and Elliot 2001).

3. ANÁLISE DA PROTEINÚRIA EM 141 GATOS, ATRAVÉS DO RPCU

3.1. Introdução

Nos felídeos, a urina contém, fisiologicamente, pequenas quantidades de proteína (Mischke 2011). A proteinúria consiste, portanto, na presença de concentrações aumentadas de qualquer tipo de proteína, incluindo albumina (molécula mais prevalente), globulina, proteína de Bence-Jones, entre outras (Lyon et al. 2010).

A avaliação clínica da proteinúria inclui a determinação da sua magnitude, tipo, origem e persistência (Lees et al. 2005). A detecção da proteinúria pode ser efectuada recorrendo a diversos métodos, porém a *International Renal Interest Society* (IRIS) recomenda a utilização do rácio proteína/creatinina urinária ou RPCU. Segundo este rácio, os animais são classificados em: não proteinúricos (RPCU inferior a 0,2), *borderline* proteinúricos (RPCU entre 0,2 e 0,4) ou proteinúricos (RPCU superior a 0,4) (IRIS 2016).

A proteinúria pode ser fisiológica ou patológica, classificando-se, quanto à sua origem em pré-renal, pós-renal ou renal (Giraldi et al. 2019). As doenças mais comumente associadas a proteinúria incluem doença renal (Bartges and Polzin 2011), hipertensão sistémica (Syme 2006), hipertiroidismo (Syme and Elliot 2001) e doença do tracto urinário inferior (Whittemore et al. 2007).

A proteinúria persistente tem inúmeras consequências, estando associada a aumento de mortalidade, funcionando como factor prognóstico (Jepson 2009). Nestes casos, é recomendado o tratamento, o qual tem demonstrado efeitos nefroprotectores (Lyon et al. 2010), resultando na diminuição da progressão de doença renal crónica e melhoria de prognóstico (Walker et al. 2004).

Actualmente, vários autores dividem-se sobre o papel da proteinúria na doença renal, se corresponde a um mero marcador de lesão renal ou agente causal (Syme 2009). Embora esta questão não tenha sido totalmente esclarecida, existe o consenso que os Médicos Veterinários devem valorizar a detecção, avaliação, monitorização e tratamento dos animais proteinúricos (Lees et al. 2005).

Os objectivos deste estudo incluem: a caracterização da população em estudo, apresentação de resultados de dois métodos de quantificação de proteinúria (RPCU e tiras urinárias), abordagem ao diagnóstico e respectiva localização da causa de proteinúria, descrição de diversas variáveis relevantes no contexto da proteinúria, estadiamento IRIS de todos os animais que apresentavam doença renal crónica, caracterização de algumas

variáveis no grupo de felídeos hipertiroídeos, demonstração da evolução clínica da amostra a seis meses. Além destes, pretendeu estabelecer-se possíveis associações diversas variáveis incluindo valores de RPCU e estado reprodutivo, densidade urinária, resultados de tiras urinárias, creatinina sérica, ureia sérica, hematócrito, fósforo sérico, pressão arterial sistólica e evolução clínica.

3.2. Materiais e Métodos

O estudo retrospectivo foi realizado no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2016 a 31 de Dezembro de 2018 no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMV).

Através do arquivo de análises de RPCU do Laboratório de Análises Clínicas Professor M. Braço-Forte e do *software* GuruVet®, foram recolhidas e incluídas no estudo todas as análises de rácio proteína/creatinina urinária (RPCU) solicitadas em gatos no HEV-FMV que apresentassem história clínica significativa (independentemente da razão subjacente à requisição), totalizando 200 análises, pertencentes a um total de 141 gatos.

Para a realização das análises de RPCU, as amostras de urina foram colhidas por cistocentese, algaliação ou colheita livre e foram posteriormente analisadas pelo Laboratório de Análises Clínicas Professor M. Braço-Forte da FMV-ULisboa.

Posteriormente, todas as histórias clínicas foram estudadas e recolhidos dados sobre a idade, sexo, estado reprodutivo, raça, estímulo iatrotópico, diagnóstico, co-morbilidades, valores de pressão arterial sistémica, resultados de análises bioquímicas (ureia, creatinina, SDMA, hematócrito, fósforo inorgânico), urina tipo II, estadiamento e subestadiamento IRIS, tratamento anti-proteinúrico realizado e evolução clínica. A população foi analisada e caracterizada relativamente aos parâmetros supracitados e realizadas comparações entre diversas variáveis.

3.2.1. Análise Estatística

A base de dados com registo de todos os dados relativos aos gatos incluídos no estudo foi realizada em *software* Microsoft Office Excel®, assim como a estatística descritiva.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics 20®, onde valores de $P \leq 0,05$ foram considerados significativos. É apresentada estatística descritiva (média, mediana, desvio-padrão, moda e amplitude) para caracterizar a população e distribuições de diversas variáveis.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para estabelecer correlações entre RPCU e estado reprodutivo (1), resultado de tiras urinárias (2), densidade urinária (3),

creatinina sérica (4), ureia sérica (5), hematócrito (6), fósforo inorgânico (7) e pressão arterial sistólica (8).

O método *odds ratio* foi utilizado para estabelecer razões de possibilidade entre os valores de RPCU (1), pressão arterial sistólica (2) e evolução clínica a 6 meses.

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para tentar estabelecer associações significativas entre RPCU e estado reprodutivo, RPCU e pressão arterial sistólica, bem como a influência de diversas variáveis (idade, ureia sérica, creatinina sérica, hematócrito, fósforo inorgânico, densidade urinária, pressão arterial sistólica) na evolução clínica a 6 meses. Por fim, o teste não paramétrico de Mann-Whitney U foi utilizado para estabelecer uma comparação entre os valores de RPCU e evolução clínica a 6 meses.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização da amostra populacional

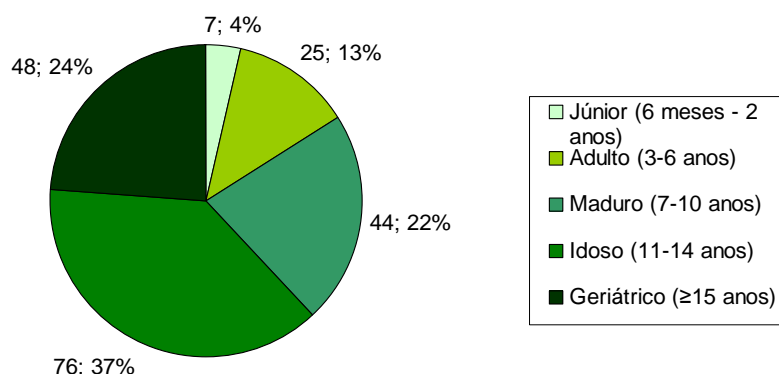
Neste estudo, foram analisadas 200 análises de RPCU, 90 (45%) das quais correspondiam a fêmeas e 110 (55%) a machos. Destes, a maioria (n=148; 74%) pertencia a gatos esterilizados (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição das análises da amostra por sexo e estado reprodutivo

	Inteiro/a	Esterilizado/a	TOTAL
Fêmea	27 (13,50%)	63 (31,5%)	90 (45%)
Macho	25 (12,50%)	85 (42,5%)	110 (55%)
TOTAL	52 (26%)	148 (74%)	200 (100%)

A média de idades destes animais situava-se nos 11 anos e a mediana nos 12 anos, compreendendo animais entre os 7 meses e os 20 anos.

Gráfico 1 – Distribuição de etapas de vida da amostra (segundo o *International Cat Care*)



A grande maioria dos felídeos era de raça indeterminada (n=165; 82,50%), existindo também gatos de raça Persa (n=16; 8%), Siamesa (n=9; 4,50%), Bosques da Noruega (n=7; 3,50%), Angorá (n=2; 1%) e Ragdoll (n=1; 0,50%).

Os animais foram divididos em dois grupos, segundo os critérios referentes a proteinúria da *International Renal Interest Society*: não proteinúricos (incluindo indivíduos com proteinúria incipiente, ou seja, todos animais com RPCU inferior ou igual a 0,4), – e proteinúricos (gatos com RPCU superior a 0,4).

Não foram encontradas diferenças significativas entre animais proteinúricos e não proteinúricos relativamente a género e idade.

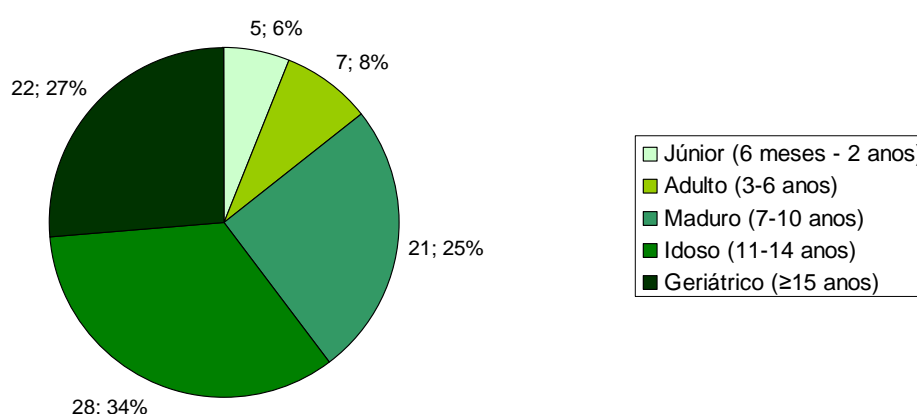
Nesta amostra populacional, foram encontradas 83 análises de felídeos proteinúricos (41,50%) com RPCU igual ou superior a 0,4, correspondendo a 9 fêmeas inteiras (10,84%), 28 fêmeas esterilizadas (33,73%), 7 machos inteiros (8,43%) e 39 machos esterilizados (46,99%).

Tabela 6 – Distribuição por sexo e estado reprodutivo dos animais proteinúricos

	Inteiro/a	Esterilizado/a	TOTAL
Fêmea	9 (10,84%)	28 (33,73%)	37 (44,58%)
Macho	7 (8,43%)	39 (46,99%)	46 (55,42%)
TOTAL	16 (19,28%)	67 (80,72%)	83 (100%)

A média de idades era 11,51 anos e a mediana 13 anos, estendendo-se o leque de idades entre 1 e 19 anos (Gráfico 2). A maioria destes animais não tinha raça definida (n=75; 90,36%), encontrando-se também 5 Persas (6,02%) e 3 Siameses (3,61%).

Gráfico 2 – Distribuição de etapas de vida dos gatos proteinúricos (segundo o *International Cat Care*)

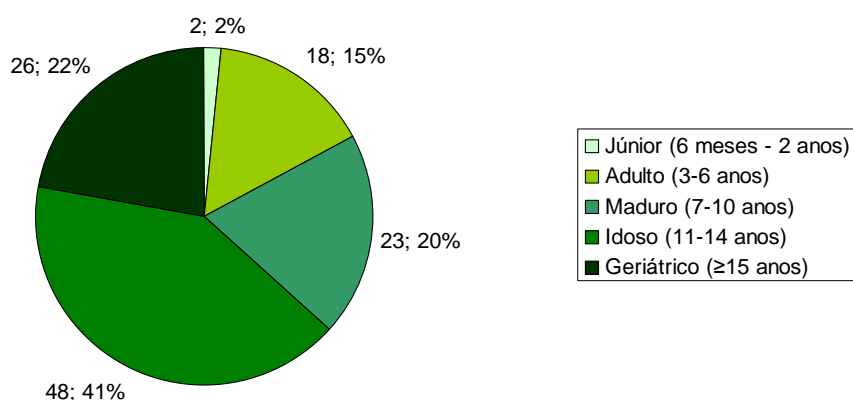


Os restantes 117 casos correspondiam a gatos não proteinúricos, 18 fêmeas inteiras (15,38%), 35 fêmeas esterilizadas (45,30%), 18 machos inteiros (15,38%) e 46 machos esterilizados (39,32%) (Tabela 7). Estes animais apresentavam uma média de 11,23 anos e mediana de 12 anos, encontrando-se idades entre os 7 meses e 20 anos. (Gráfico 3).

Tabela 7 – Distribuição por sexo e estado reprodutivo dos animais não proteinúricos

	Inteiro/a	Esterilizado/a	TOTAL
Fêmea	18 (15,38%)	35 (29,91%)	53 (45,30%)
Macho	18 (15,38%)	46 (39,32%)	64 (54,70%)
TOTAL	36 (30,77%)	81 (69,23%)	117 (100%)

Gráfico 3 – Distribuição de etapas de vida dos gatos não-proteinúricos (segundo o *International Cat Care*)



A maioria dos gatos era de raça indeterminada (n=90; 76,92%), existindo também felídeos de raça persa (n=12; 10,26%), siamesa (n=6; 5,13%), Bosques da Noruega (n=6; 5,13%), Angorá (n=2; 1,71%) e Ragdoll (n=1; 0,85%).

3.3.2. Rácio Proteína/Creatinina Urinária

Após a análise dos rácios proteína/creatinina urinária, foi constatado que 66 gatos (33%) eram não-proteinúricos (RPCU inferior a 0,2), 51 (25,5%) apresentavam valores *borderline* de proteinúria (RPCU entre 0,2 e 0,4) e 83 casos (41,5%) correspondiam a animais com proteinúria, sendo que 12 (6% da amostra total) apresentavam valores de RPCU bastante elevados (superiores a 1) (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultados das análises RPCU da amostra

RPCU	<0,2	0,2-0,4	0,4-1	>1
Valor absoluto	66	51	71	12
Valor relativo	33%	25,5%	35,5%	6%

As tabelas 9 e 10 apresentam dados relevantes relativos a estatística sobre os valores de RPCU da amostra populacional geral e dos animais proteinúricos.

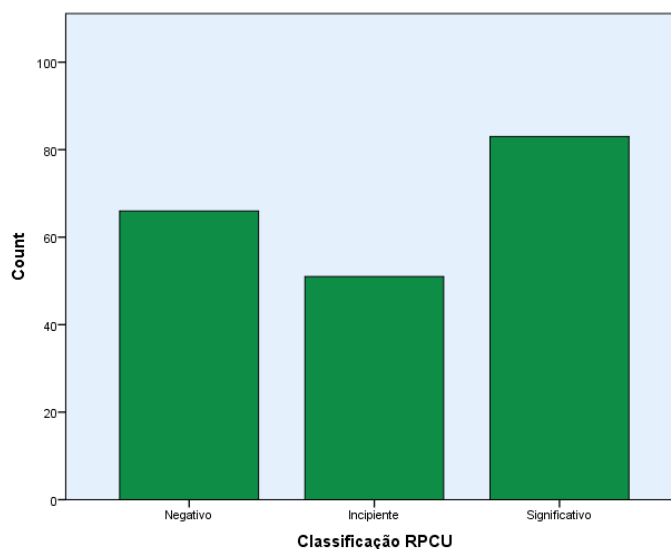
Tabela 9 – Análise estatística descritiva relativa aos RPCU da amostra populacional

RPCU	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
	0,743	0,16	1,567	0,32	0,048 – 12,03

Tabela 10 – Análise estatística descritiva relativa aos RPCU dos animais proteinúricos

RPCU	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
	1,51	0,41	2,22	0,7	0,41 – 12,03

Gráfico 4 – Classificação dos valores de proteinúria segundo a IRIS



Todas as variáveis foram testadas igualmente excluindo os casos com sedimento urinário activo; porém, não foram identificadas quaisquer diferenças significativas no que toca ao resultado dos testes efectuados, quando comparado com a amostra geral.

3.3.3. Estímulo iatrorópico

Os principais estímulos iatrorópicos que motivaram a ida à consulta no HEV-FMV da população em estudo e, conseqüentemente, à realização da análise de RPCU incluíram: reavaliação de doença renal crónica (n=72; 36%), anorexia (n=28; 14%), vômito (n=24; 12%), perda de peso (n=20; 10%), prostração (n=15; 7,5%), realização de *check-up* (n=15; 7,5%), poliúria/polidipsia (n=13; 6,5%). É de ressaltar que alguns animais foram apresentados à consulta com mais do que um estímulo iatrorópico.

No caso dos animais proteinúricos, os principais estímulos iatrotópicos foram reavaliação de doença renal crónica (n=32; 38,55%), anorexia (n=21; 25,30%), poliúria/polidipsia (n=9; 10,84%), perda de peso (n=8; 9,64%), prostração (n=7; 8,43%) e vômito (n=7; 8,43%). Tal como na amostra populacional total, alguns destes animais apresentavam mais do que um estímulo iatrotópico.

3.3.4. Diagnóstico e Localização da Proteinúria

A presumível causa mais prevalente da proteinúria apresentada pelos animais com valores de proteinúria significativos foi a doença renal crónica. Outros diagnósticos encontram-se resumidos na Tabela 11. É de relevar que alguns destes animais apresentavam mais do que uma causa de proteinúria.

Tabela 11 – Causas de proteinúria nos animais em estudo

Diagnóstico	Valor absoluto	Valor relativo
DRC	77	92,77%
Cistite*	10	12,05%
ITU	9	10,84%
Hipertiroidismo	7	8,43%
IRA	3	3,61%
Diabetes mellitus	2	2,41%

* confirmado ecograficamente

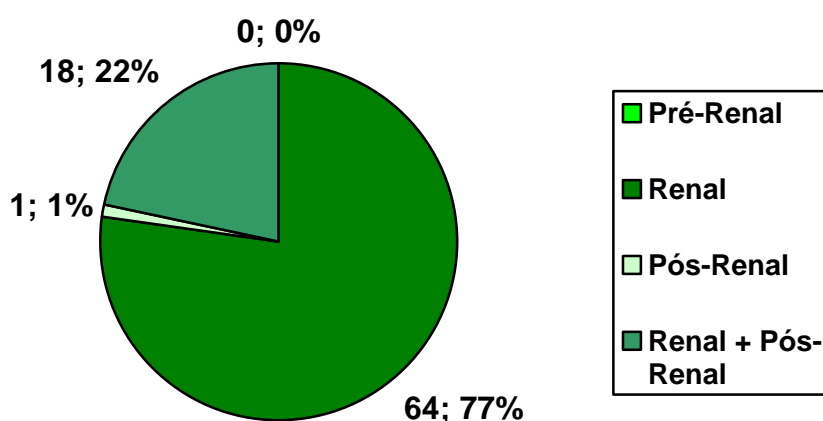
Destes 83 animais proteinúricos, 53 tinham uma ou mais co-morbilidades (63,86%), enquanto que 30 (36,14%) não apresentavam qualquer outra doença concomitante aquando da realização da análise de RPCU.

De acordo com a sua causa, a proteinúria foi classificada quanto à sua origem: nenhum animal apresentou proteinúria pré-renal, 64 gatos tinham proteinúria renal (76,10%), 1 gato apresentava proteinúria pós-renal (1,20%) e 18 animais apresentavam proteinúria de origem mista renal e pós-renal (21,69%).

Tabela 12 – Classificação da proteinúria quanto à origem

Localização	Pré-Renal	Renal	Pós-Renal	Renal + Pós-Renal
Valor absoluto	0	64	1	18
Valor relativo	0%	77,10%	1,20%	21,69%

Gráfico 5 – Classificação da proteinúria quanto à origem



3.3.5. Ureia sérica

Na amostra populacional em estudo (n=200), foram realizadas 188 medições de ureia sérica, cujos principais parâmetros estatísticos podem ser observados na Tabela 13. Destes, 153 (81,39%) apresentavam valores de ureia aumentados.

Tabela 13 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de ureia sérica da amostra populacional em estudo

Ureia	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl Ref (30-60)	125,32	45	96,42	93,6	23,5-674,5

No que toca ao grupo dos animais proteinúricos (n=83), foram realizadas 81 determinações dos valores de ureia sérica, cuja análise estatística descritiva pode ser encontrada na Tabela 14. Destes, 66 (81,48%) apresentavam valores de ureia aumentados.

Tabela 14 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de ureia sérica dos gatos proteinúricos

Ureia	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl Ref (30-60)	170,83	113	124,32	119	45-674,5

3.3.6. Creatinina sérica

Na amostra de população (n=200), foram realizadas 188 determinações de valores de creatinina sérica, cujo resumo dos parâmetros estatísticos analisados se encontra na Tabela 15. Nesta amostra, 109 gatos (59,98%) apresentavam azotémia.

Tabela 15 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica da população em estudo

Creatinina	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl	3,06	1,5	3,63	2,28	0,835-46
Ref (0,84-2,04)					

Quanto ao grupo dos animais proteinúricos (N=83), 80 medições de creatinina sérica foram realizadas, encontrando-se os parâmetros de estatística descritiva na Tabela 16. Destes, 56 (70%) apresentavam azotemia.

Tabela 16 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica dos gatos proteinúricos em estudo

Creatinina	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl	3,57	2,5	2,16	3	0,889- 11
Ref (0,84-2,04)					

No grupo de animais não proteinúricos (n=117), determinaram-se valores de creatinina em 108 gatos. Os parâmetros de análise estatística encontram-se na Tabela 17. Destes, 50 (46,30%) encontravam-se azotêmicos.

Tabela 17 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de creatinina sérica dos gatos não proteinúricos

Creatinina	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl	2,69	1,5	4,389	2,037	0,835-46
Ref (0,84-2,04)					

3.3.7. SDMA

Foram realizadas apenas 17 medições de SDMA, cujos principais parâmetros estatísticos podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de SDMA da população em estudo

SDMA	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
µg/dL	15,235	15	4,437	15	9-24
Ref <18					

Em relação aos 83 animais proteinúricos, foram realizadas 5 análises de SDMA, cujos principais parâmetros estatísticos podem ser encontrados na Tabela 19.

Tabela 19 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de SDMA dos gatos proteinúricos

SDMA	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
µg/dL Ref <18	12	12	4,56	14	12-23

3.3.8. Hematócrito

No que diz respeito à amostra populacional, foram realizadas 126 determinações de hematócrito. Os resultados de estatística descritiva podem ser encontrados na Tabela 20. Destes, 16 (12,70%) encontravam-se anêmicos e 12 (9,52%) apresentavam policitêmia.

Tabela 20 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito da amostra

Hematócrito	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
% Ref (24-45)	34	35	8,73	35	14,50-43,50

No que concerne aos animais proteinúricos, foram efectuadas 53 medições de hematócrito, cuja distribuição de resultados se encontra esquematizada na Tabela 21. Neste grupo, 9 (16,98%) encontravam-se anêmicos e 5 (9,43%) apresentavam policitêmia.

Tabela 21 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito dos gatos proteinúricos

Hematócrito	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
% Ref (24-45)	32,08	35	9,01	32	14,50-54,80

Quanto aos animais não proteinúricos, foram realizadas 69 medições de hematócrito, cujos resultados podem ser observados na tabela 22. Destes, 4 (5,80%) apresentavam anemia e 7 (10,14%) tinham policitêmia.

Tabela 22 – Análise estatística descritiva relativa ao hematócrito dos gatos não proteinúricos

Hematócrito	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
% Ref (24-45)	36,04	35	7,73	35,30	18,80-58

3.3.9. Fósforo inorgânico

No que diz respeito aos 200 animais da amostra populacional, foram realizadas 60 determinações de fósforo inorgânico, cujos resultados de estatística descritiva podem ser encontrados na Tabela 23. Neste grupo, 16 (26,67%) apresentavam hiperfosfatemia e 3 (5%) encontravam-se hipofosfatêmicos.

Tabela 23 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo da amostra em estudo

Fósforo	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl Ref (2,5-6,8)	6,16	5	2,87	5,16	3-15

Relativamente aos animais proteinúricos (n=83), foram determinados 31 valores de fósforo, cujo resumo de parâmetros estatísticos podem ser consultados na Tabela 24. Destes, 13 (41,94%) encontravam-se hiperfosfatêmicos e 1 (3,23%) apresentava hipofosfatemia.

Tabela 24 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo dos gatos proteinúricos

Fósforo	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl Ref (2,5-6,8)	7,11	5	3,25	6,50	3-15

Quanto às análises de animais não proteinúricos (n=117), foram realizados 28 determinações de fósforo inorgânico, cujos resultados podem ser observados na Tabela 25. Destes, apresentavam 2 (7,14%) hiperfosfatemia e 1 (3,57%) encontrava-se hipofosfatêmico.

Tabela 25 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de fósforo dos gatos não proteinúricos

Fósforo	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mg/dl Ref (2,5-6,8)	4,92	4	1,68	4,71	3-11

3.3.10. Urianálise – Densidade Urinária

Na amostra de população (n=200), foram realizadas 157 determinações de valores de densidade urinária, cujo resumo dos parâmetros estatísticos analisados se encontra na Tabela 26.

Tabela 26 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de densidade urinária da amostra

Densidade Urinária	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
	1,030	1,030	0,011	1,030	1,005 – 1,054

Quanto ao grupo dos animais proteinúricos (N=83), 69 medições de densidade urinária foram realizadas, encontrando-se os parâmetros de estatística descritiva na Tabela 27.

Tabela 27 – Análise estatística descritiva relativa à determinação de densidade urinária dos animais proteinúricos

Densidade Urinária	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
	1,030	1,030	0,011	1,025	1,005 – 1,054

3.3.11. Urianálise – Proteinúria (Tiras Urinárias)

Na amostra populacional em estudo (n=200), foram realizadas 150 mensurações de proteína urinária com recurso a tiras urinárias. Os resultados destas análises podem ser observados na Tabela 28.

Tabela 28 – Resultados das tiras urinárias relativos a proteinúria da amostra populacional

Resultado Tiras Urinárias	0	30 (1+)	100 (2+)	300 (3+)	>2000 (4+)
Valor absoluto	84	33	25	7	1
Valor relativo	56%	22%	16,67%	4,67%	0,67%

No grupo dos animais proteinúricos (n=83), foram realizadas 67 determinações de proteinúria com recurso a tiras urinárias. A distribuição dos resultados encontra-se na Tabela 29.

Tabela 29 – Resultados das tiras urinárias relativos aos animais proteinúricos

Resultado Tiras Urinárias	0	30 (1+)	100 (2+)	300 (3+)	>2000 (4+)
Valor absoluto	30	16	16	5	0
Valor relativo	44,78%	23,88%	23,88%	7,46%	0%

Quanto aos animais não proteinúricos (n=117), foram realizados 83 testes de tiras urinárias para determinar valores de proteinúria, cujos resultados podem ser observados na Tabela 30.

Tabela 30 – Resultados das tiras urinárias relativos aos animais não proteinúricos

Resultado Tiras Urinárias	0	30 (1+)	100 (2+)	300 (3+)	>2000 (4+)
Valor absoluto	54	17	9	2	1
Valor relativo	65,06%	20,48%	10,84%	2,41%	1,20%

3.3.12. Urina II – Exame do Sedimento Urinário

No que respeita à amostra populacional em estudo, foram realizadas 140 análises de urina II. A maioria destes exames (n=114; 81,43%) revelou sedimento inactivo. Os resultados destas análises podem ser observados na Tabela 31. É de relevar que alguns dos animais apresentavam mais do que uma alteração.

Tabela 31 – Alterações encontradas na análise de sedimento urinário na população em estudo

Sedimento	Valor absoluto	Valor relativo
Inactivo	114	81,43%
Eritrócitos	26	18,57%
Leucócitos	10	7,14%
Microbiota	8	5,71%
Cristalúria	4	2,86%

No que concerne aos animais proteinúricos, foram efectuados 67 análises de sedimento, cuja distribuição de resultados se encontra esquematizada na Tabela 32.

Tabela 32 – Alterações encontradas na análise de sedimento urinário dos animais proteinúricos

Sedimento	Valor absoluto	Valor relativo
Inactivo	50	74,63%
Eritrócitos	12	17,91%
Leucócitos	6	8,96%
Flora	6	8,96%
Cristalúria	1	1,49%

3.3.13. Estadiamento IRIS

Grande parte (n=177; 88,5%) da amostra populacional em estudo corresponde a gatos com doença renal crónica. Por este motivo, foi efectuado o seu estadiamento segundo os critérios da IRIS. Apenas foi possível estadiar de forma completa 77 casos (43,50%).

- Estadio I - 22
 - Não proteinúricos - 7
 - Normotensos e pré-hipertensos – 0
 - Hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 0
 - n/d – 6
 - Proteinúricos *borderline* - 6
 - Normotensos e pré-hipertensos – 0
 - Hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 1
 - n/d – 4
 - Proteinúricos – 9
 - Normotensos e hipertensos – 0
 - Pré-hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 4
 - n/d - 4

- Estadio II – 87
 - Não proteinúricos – 37
 - Normotensos – 0
 - Pré-hipertensos – 4
 - Hipertensos – 3
 - Gravemente hipertensos – 8

- n/d – 22
 - Proteinúricos *borderline* – 28
 - Normotensos – 1
 - Pré-hipertensos – 3
 - Hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 8
 - n/d – 15
 - Proteinúricos – 22
 - Normotensos, pré-hipertensos e hipertensos – 0
 - Gravemente hipertensos – 5
 - n/d – 17
- Estadio III – 41
 - Não proteinúricos – 8
 - Normotensos, pré-hipertensos – 0
 - Hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 2
 - n/d – 5
 - Proteinúricos *borderline* – 9
 - Normotensos – 1
 - Pré-hipertensos – 0
 - Hipertensos – 1
 - Gravemente hipertensos – 2
 - n/d – 5
 - Proteinúricos – 24
 - Normotensos – 0
 - Pré-hipertensos – 3
 - Hipertensos – 4
 - Gravemente hipertensos – 10
 - n/d – 7
- Estadio IV – 18
 - Não proteinúricos – 0
 - Proteinúricos *borderline* – 2
 - Normotensos, pré-hipertensos, hipertensos – 0
 - Gravemente hipertensos – 1

- n/d – 1
- Proteinúricos – 16
 - Normotensos – 0
 - Pré-hipertensos – 1
 - Hipertensos – 2
 - Gravemente hipertensos – 8
 - n/d - 5
- n/d – 9
 - Não proteinúricos – 4
 - Normotensos, pré-hipertensos, gravemente hipertensos – 0
 - Hipertensos – 1
 - n/d – 3
 - Proteinúricos *borderline* – 2
 - Normotensos, pré-hipertensos, gravemente hipertensos – 1
 - n/d – 1
 - Proteinúricos – 3
 - Normotensos, pré-hipertensos, hipertensos – 0
 - Gravemente hipertensos – 2
 - n/d - 1

3.3.14. Pressão Arterial Sistólica

Na amostra em estudo, foi possível obter registos referentes à pressão arterial sistólica em 92 animais (46% do total). Na tabela 33 podem encontrar-se os principais parâmetros relativos a estatística descritiva desta variável.

Tabela 33 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial sistólica da amostra populacional

PASis	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg	188,39	180	32,105	185	120-280
Ref<140					

No que diz respeito aos animais proteinúricos, foram obtidas medições de pressão arterial sistólica em 46 gatos (55,42% dos 83 animais proteinúricos). Na tabela 34 estão representados os principais parâmetros referentes à estatística descritiva desta variável.

Tabela 34 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial sistólica dos gatos proteinúricos

PASis	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg Ref<140	191,41	180	32,16	186	120 – 277

3.3.15. Pressão Arterial Diastólica

Na amostra populacional em estudo (n=200), foram realizadas 92 medições de pressão arterial diastólica (46% do total), sendo que podem ser observados os principais parâmetros estatísticos referentes a esta variável na Tabela 35.

Tabela 35 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial diastólica da amostra populacional

PADias	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg	115,83	120	24,98	113	62-199

Quanto ao grupo dos animais proteinúricos (N=83), 46 medições de pressão arterial diastólica (55,42% dos proteinúricos) foram realizadas, encontrando-se os parâmetros de estatística descritiva na Tabela 36.

Tabela 36 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial diastólica dos animais proteinúricos

PADias	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg	119,02	120	26,08	113	80 – 199

3.3.16. Pressão Arterial Média

No que diz respeito aos 200 animais da amostra populacional, foram realizadas 102 determinações de pressão arterial média (51% do total). Os resultados de estatística descritiva podem ser encontrados na Tabela 37.

Tabela 37 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial média da amostra populacional

PAMed	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg	153,43	152,5	25,35	165	95,5-238

No que concerne aos animais proteinúricos, foram efectuadas 83 medições de pressão arterial média (57,83% dos proteinúricos), cuja distribuição de resultados se encontra esquematizada na Tabela 38.

Tabela 38 – Análise estatística descritiva relativa à pressão arterial média dos gatos proteinúricos

PAMed	Média	Moda	Desvio-padrão	Mediana	Amplitude
mmHg	157,083	152,5	25,82	156	100 – 238

3.3.17. Estadiamento Pressão Arterial Sistólica

Na amostra de população em estudo foi realizado o estadiamento da pressão arterial sistémica, segundo os critérios da *International Renal Interest Society*, utilizando, para este efeito, valores de pressão arterial sistólica. No que toca ao total da amostra, foi possível estadiar 92 animais (46%), encontrando-se a distribuição por categorias na tabela 39. Pode verificar-se que, dos animais estadiados 82,61% (n=76) eram hipertensos.

Tabela 39 – Estadiamento de pressão arterial sistémica da amostra populacional em estudo

Estadiamento PAS	Normotensão	Pré-Hipertensão	Hipertensão	Hipertensão Grave
Valor absoluto	3	13	19	57
Valor relativo	1,5%	6,5%	9,5%	28,5%

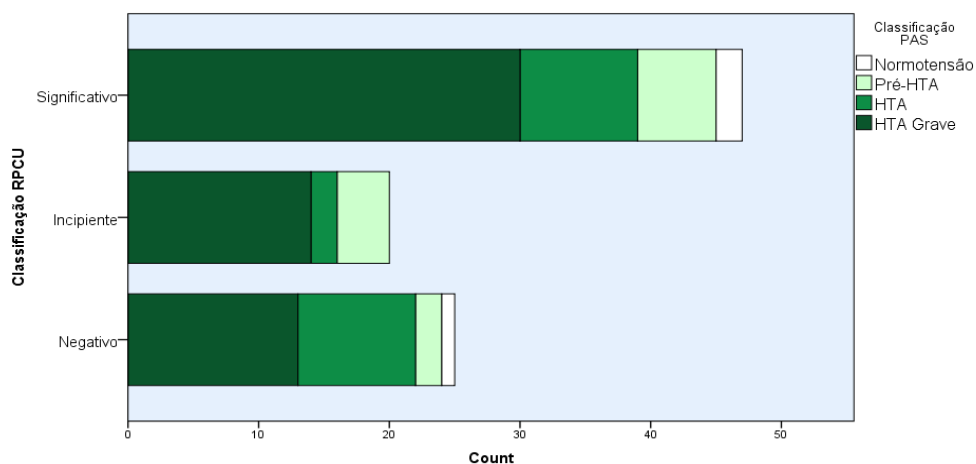
Quanto aos 83 animais proteinúricos, foi possível estadiar 55,42%, ou seja, 46 gatos. A distribuição por estadios pode ser observada na tabela 40, onde pode verificar-se que 84,78% dos estadiados (n=39) eram hipertensos.

Tabela 40 – Estadiamento de pressão arterial sistémica dos animais proteinúricos

PAS	Normotensão	Pré-Hipertensão	Hipertensão	Hipertensão Grave
Valor absoluto	1	6	8	31
Valor relativo	1,20%	7,23%	9,64%	37,35%

A comparação de estadiamentos de PAS segundo classificação de proteinúria pode ser efectuada com recurso ao gráfico 6.

Gráfico 6 – Estadiamento de pressão arterial sistémica segundo estadiamento de RPCU



3.3.18. Tratamento

Os tratamentos realizados pelos animais em estudo estão disponíveis na tabela 41. É de relevar que a alguns animais foi administrado mais do que um fármaco, enquanto que outros não efectuaram qualquer tipo de terapêutica.

Tabelas 41 – Terapêuticas administradas à população em estudo

Tratamento	Valor absoluto	Valor relativo
Dieta Renal	125	62,5%
Fluidoterapia	104	52%
Outros	62	31%
Benazepril	52	26%
Famotidina	42	21%
Buprenorfina	35	17,5%
Outros suplementos	35	17,5%
Telmisartan	31	15,5%
ABs	29	14,5%
Amlodipina	25	12,5%
Suplemento Renal	23	11,5%
Maropitant	20	10%
Omeprazol	19	9,5%
Corticós	15	7,5%

Mirtazapina	11	5,5%
Outras dietas	11	5,5%
Metimazol	10	5%
Anticoagulantes	6	3%
Sucralfato	6	3%

3.3.19. Evolução clínica

A evolução clínica aos 6 meses dos 141 animais correspondentes ao total de 200 análises foi investigada, apresentando-se os resultados nas Tabelas 42 e 43, divididos por estadiamento de proteinúria.

Na tabela 42 podem encontrar-se as evoluções clínicas dos animais que não apresentam valores de proteinúria significativa, ou seja, animais cuja primeira análise de RPCU realizada obteve resultado igual ou inferior a 0,4. É importante referir que dos animais vivos aos 6 meses, 3 faleceram entre os 6 e os 12 meses. Foi também determinada a média de dias até eutanásia, a qual se situou nos 220 dias.

Tabela 42 – Evolução clínica dos animais sem proteinúria significativa

N=81	Valor absoluto	Valor relativo
Vivo aos 6 meses	47	58,02%
<i>Lost to follow up</i> (antes dos 6 meses)	27	33,33%
Falecimento antes de 6 meses	7	8,64%

Na tabela 43 podem encontrar-se as evoluções clínicas dos animais que apresentaram valores de proteinúria significativa, ou seja, animais cuja primeira análise de RPCU realizada obteve resultado superior a 0,4. É importante referir que dos animais vivos aos 6 meses, 8 faleceram entre os 6 e os 12 meses. Foi também determinada a média de dias até eutanásia, a qual se situou nos 133 dias.

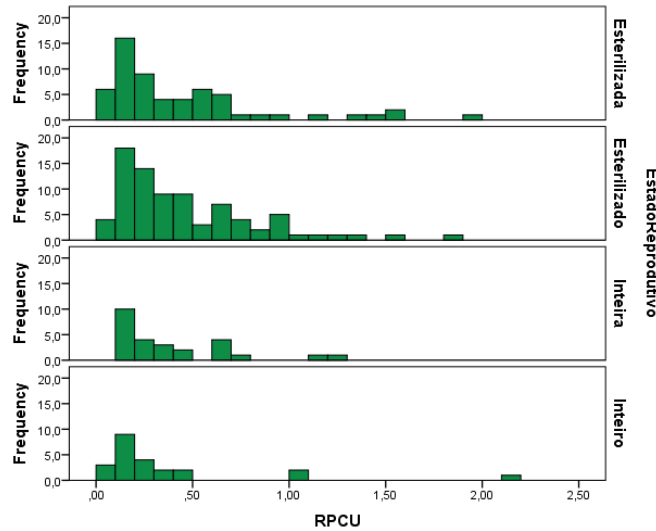
Tabela 43 – Evolução clínica dos animais proteinúricos

N= 60	Valor absoluto	Valor relativo
Vivo aos 6 meses	24	40%
<i>Lost to follow up</i> (antes dos 6 meses)	22	36,67%
Falecimento antes de 6 meses	14	23,33%

3.3.20. RPCU e estado reprodutivo

Após classificação dos animais da amostra quanto ao seu estado reprodutivo, verificou-se, através do teste de Kruskal-Wallis, que não existem diferenças significativas entre estes grupos ($P=0,149$).

Gráfico 7 – Distribuição dos valores de RPCU pelos diferentes estados reprodutivos



3.3.21. Hipertiroidismo

A partir da amostra de 200 análises, foi determinada a existência de 14 animais hipertiroides (seja apenas hipertiroidismo isolado ou associado a doença renal crónica). O gráfico 8 esquematiza o estadiamento de proteinúria destes gatos segundo critérios IRIS.

Gráfico 8 – Distribuição dos animais hipertiroides pelas categorias de estadiamento de proteinúria

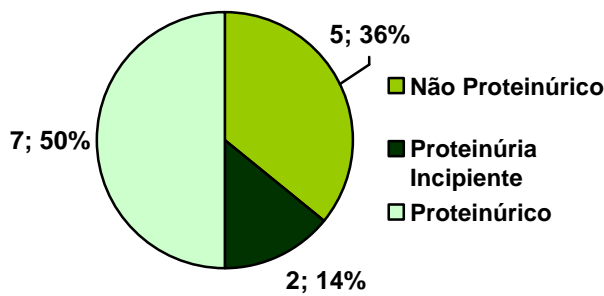
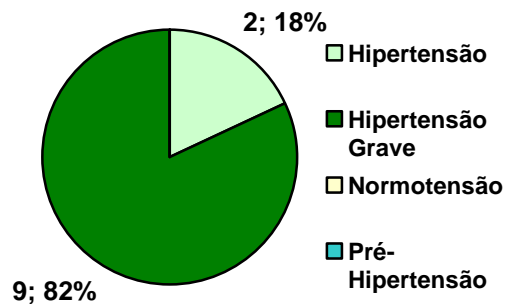


Gráfico 9 - Distribuição dos animais hipertiroides pelas categorias de estadiamento de PAS

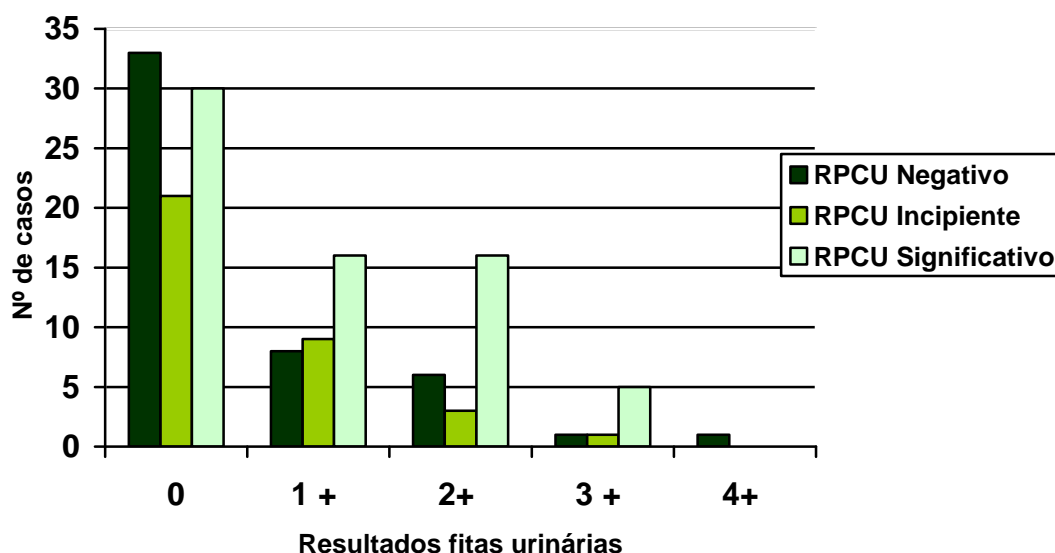


Por sua vez, o gráfico 9 permite a visualização da classificação dos gatos hipertiroideos em relação à pressão arterial sistólica, notando-se que todos estes animais apresentavam valores de PAS aumentados.

3.3.22. Associação entre tiras urinárias e RPCU

A associação entre os valores de proteinúria nas tiras urinárias e RPCU foi estudada nos 150 casos que realizaram ambas as análises. Os resultados podem ser visualizados no gráfico 10.

Gráfico 10 – Comparação entre os resultados de proteinúria de tiras urinárias e RPCU



Na tabela 44, pode ser encontrado o coeficiente de correlação de Spearman que demonstra que os valores de RPCU têm uma correlação positiva porém muito fraca ($R=0,223$) com os resultados das tiras urinárias.

Tabela 44 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e tiras urinárias

Correlations			RPCU	Tiras Urinárias
RPCU	Correlation Coefficient		1,000	,223**
	Sig. (2-tailed)		.	,007
	N		195	146
Tiras Urinárias	Correlation Coefficient		,223**	1,000
	Sig. (2-tailed)		,007	.
	N		146	150

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.3.23. Relação entre RPCU e densidade urinária

Na tabela 45, apresenta-se o coeficiente de correlação de Spearman que demonstra que o RPCU tem uma correlação negativa e fraca ($r = -0,256$) com a densidade urinária.

Tabela 45 - Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e DU

		Correlations	
		RPCU	Densidade urinária
RPCU	Correlation Coefficient	1,000	-,256**
	Sig. (2-tailed)	.	,002
	N	195	151
Spearman's rho	Correlation Coefficient	-,256**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,002	.
	N	151	155

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.3.24. Associação entre os resultados de tiras urinárias e densidade urinária segundo Zatelli (2010)

Zatelli (2010) avaliou a capacidade de exclusão ou confirmação de proteinúria em cães através da utilização de tiras urinárias e DU. Segundo este estudo, animais com resultado de proteinúria negativa ou 1+ e densidade urinária superior a 1,012 não necessitariam de um teste de RPCU para excluir proteinúria, sendo nestas situações considerados imediatamente não-proteinúricos. Nos casos de cães que não se enquadraram nesta condição, seria necessário a realização de RPCU a fim de excluir proteinúria.

Na tabela 46 foi efectuada a distribuição dos resultados da análise de urina II segundo o resultado da fita urinária e da densidade urinária, na tentativa de estabelecer uma comparação com este estudo.

Tabela 46 – Distribuição dos casos segundo resultados de tiras urinárias e DU.

Densidade Urinária	Resultados de tiras urinárias		
	0	1+	2+
<1,012	0 NP/ 4 P*	0 NP/0 P	0 NP/0 P
1,012-1,034	35 NP/ 20 P*	5 NP/ 12 P*	2 NP/ 12 P
>1,035	7 NP/ 2 P*	10 NP/ 2 P*	7 NP/ 7 P

P – gato proteinúrico; NP – gato não proteinúrico

Os casos assinalados com um asterisco correspondem a animais com valores de proteinúria significativa no RPCU que, segundo Zatelli (2010), deveriam ser não-proteinúricos. Desta forma, é possível observar que dos 97 animais que, segundo este estudo, deveriam ser absolutamente não-proteinúricos, apenas 57 (58,76%) apresentaram RPCU <0,4.

3.3.25. RPCU e Creatinina sérica

Os gráficos 11 e 12 mostram a associação existente entre os resultados do rácio creatinina/proteína urinária e a creatinina sérica da amostra em estudo.

**Gráfico 11 – Gráfico de dispersão de pontos
– RPCU e creatinina**

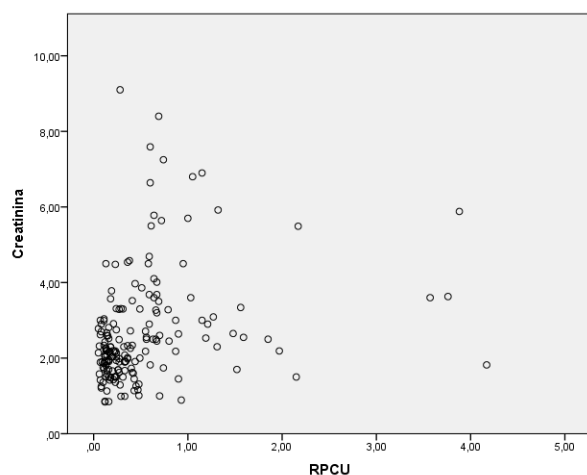
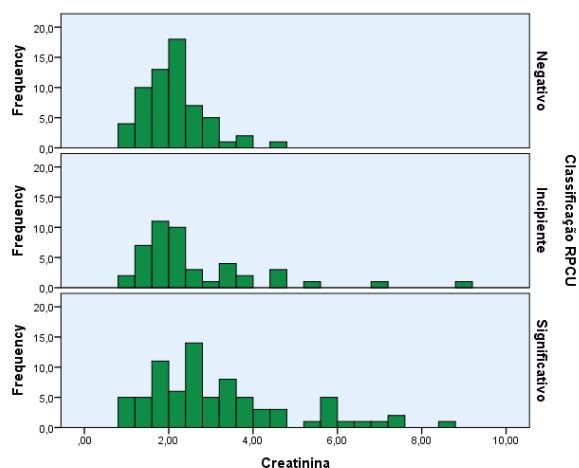


Gráfico 12 – Distribuição dos valores de creatinina segundo classificação de



Na tabela 47 é possível encontrar uma correlação positiva ($R=0,373$) entre os valores de RPCU e os resultados de creatinina sérica da amostra.

Tabela 47 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e creatinina sérica

		Correlations	
		RPCU	Creatinina
RPCU	Correlation Coefficient	1,000	,373**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	195	180
Creatinina	Correlation Coefficient	,373**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	180	184

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

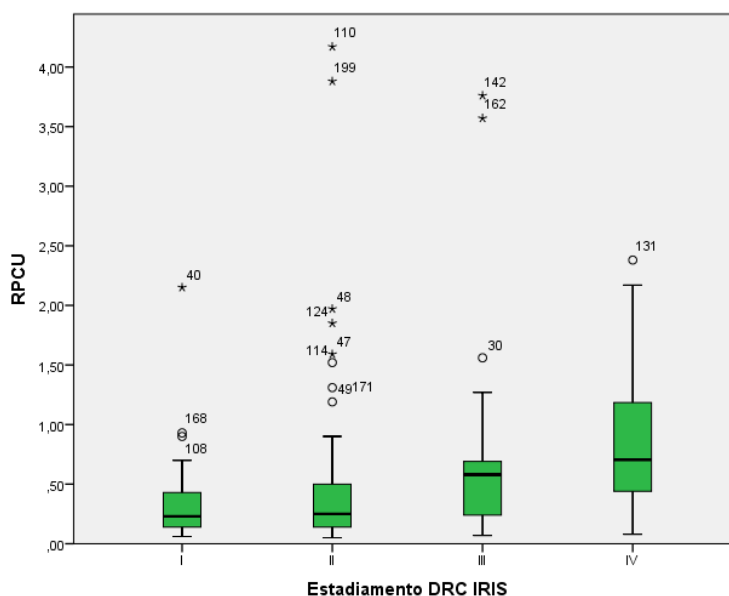
Foi determinada a existência de 141 análises de RPCU pertencentes a gatos doentes renais crónicos sem qualquer outra patologia concomitante. Através da tabela 48, é possível verificar que existe uma correlação positiva e moderada entre as variáveis RPCU e creatinina sérica (R=0,407).

Tabela 48 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e creatinina sérica em doentes renais crónicos

		RPCU	Creatinina
Spearman's rho	RPCU		
	Correlation Coefficient	1,000	,407**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	141	131
Creatinina	RPCU		
	Correlation Coefficient	,407**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	131	134

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Gráfico 13 – Distribuição dos valores de RPCU pelos diversos estadios de DRC segundo a IRIS



3.3.26. RPCU e Ureia sérica

Os gráficos 14 e 15 mostram a associação existente entre os resultados do rácio creatinina/proteína urinária e a creatinina sérica da amostra em estudo, enquanto que na tabela 49 é possível encontrar o coeficiente de correlação moderado (R=0,438) entre os resultados de RPCU e ureia sérica da amostra.

Gráfico 14 – Gráfico de dispersão de pontos

RPCU e ureia

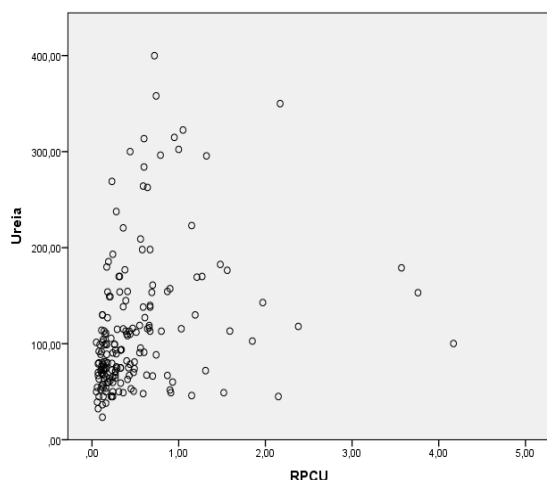


Gráfico 15 – Distribuição dos valores de ureia segundo classificação de RPCU

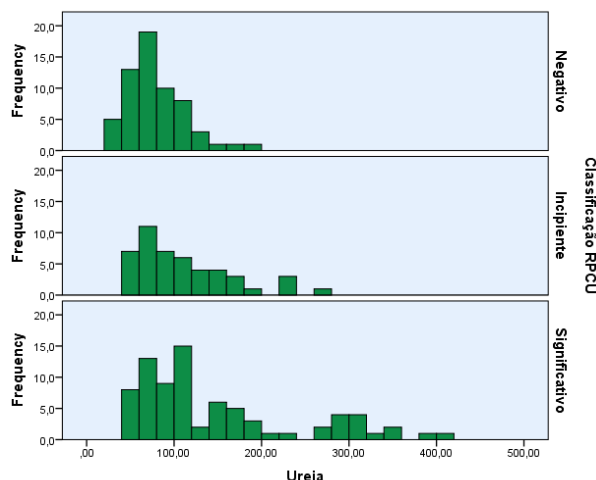


Tabela 49 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e ureia sérica

		Ureia	RPCU
Ureia	Correlation Coefficient	1,000	,438**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	186	182
RPCU	Correlation Coefficient	,438**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	182	195

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.3.27. RPCU e Hematócrito

Na tabela 50, apresenta-se o coeficiente de correlação de Spearman que demonstra que o RPCU tem uma correlação negativa e fraca ($R = -0,312$) com o hematócrito.

Tabela 50 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e hematócrito

		RPCU	Hematócrito
RPCU	Correlation Coefficient	1,000	-,312**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	195	122
Hematócrito	Correlation Coefficient	-,312**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	122	126

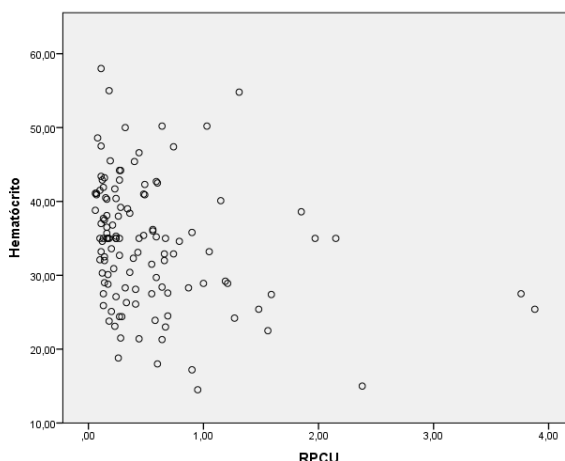
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabela 51 – Odds Ratio para proteinúria e anemia

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Class RPCU (Não Proteinúrico / Proteinúrico)	8,000	2,195	29,163
For cohort Anemia = Não Anémico	1,318	1,115	1,558
For cohort Anemia = Anémico	,165	,051	,537
N of Valid Cases	124		

Na tabela 51, é possível observar o *odds ratio* para o desenvolvimento de anemia (hematócrito <24%) segundo os valores de RPCU. Pode aferir-se que animais proteinúricos têm 8x maior probabilidade de serem anêmicos.

Gráfico 16 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e hematócrito



3.3.28. Fósforo, RPCU, creatinina e hematócrito

Na tabela 52, pode ser encontrado o coeficiente de correlação de Spearman que demonstra que os valores de fósforo têm correlações positivas com os resultados de RPCU ($R=0,442$), creatinina ($R=0,524$) e negativa com hematócrito ($R=-0,330$).

Tabela 52 – Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU, fósforo inorgânico, creatinina e hematócrito

Correlations				Fósforo	RPCU	Creatinina	Hematócrito
		Correlation Coefficient		1,000	,442**	,524**	-,330*
Spearman's rho	Fósforo	Sig. (2-tailed)		.	,000	,000	,027
		N		60	59	56	45

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). * . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Gráfico 17 – Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e fósforo inorgânico

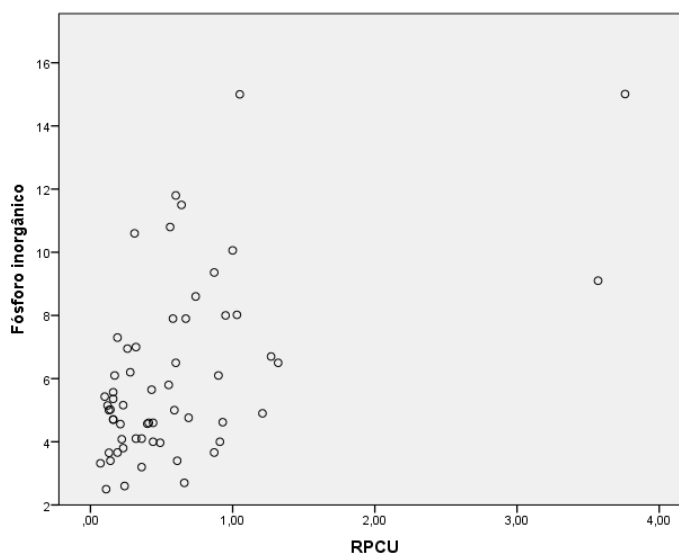


Tabela 53 – Odds Ratio para proteinúria e hiperfosfatemia

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Class RPCU (Não Proteinúrico / Proteinúrico)	25,375	3,050	211,104
For cohort Hiperfosfatemia = 0	1,813	1,288	2,550
For cohort Hiperfosfatemia = 1	,071	,010	,509
N of Valid Cases	60		

Na tabela 53, é possível observar o *odds ratio* para o desenvolvimento de hiperfosfatemia segundo os valores de proteinúria. Pode aferir-se que animais proteinúricos têm 25x maior probabilidade de serem hiperfosfatêmicos (fósforo inorgânico > 7 mg/dl).

3.3.29. RPCU e Pressão Arterial Sistólica

No gráfico 18 encontra-se o gráfico de dispersão da amostra relativo a RPCU e pressão arterial sistólica (PASis). Na tabela 54 é possível observar os resultados de correlação de Spearman referente às mesmas variáveis.

Gráfico 18 - Gráfico de dispersão de pontos – RPCU e pressão arterial sistólica

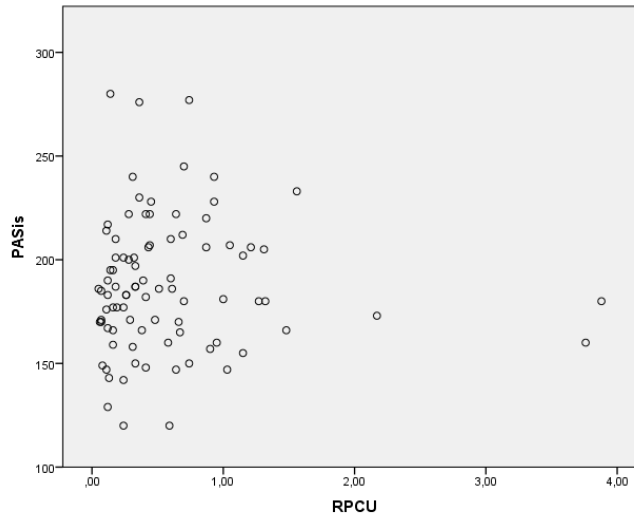


Tabela 54 - Coeficiente de correlação de Spearman – RPCU e PASis

Correlations			RPCU	PASis
Spearman's rho	RPCU	Correlation Coefficient	1,000	,122
		Sig. (2-tailed)	.	,256
		N	195	88
	PASis	Correlation Coefficient	,122	1,000
		Sig. (2-tailed)	,256	.
		N	88	92

Com base nos dados anteriores, pode aferir-se que não existe evidência de correlação entre o RPCU e os valores de pressão arterial sistólica.

Na tabela 55, é possível observar o *odds ratio* para o desenvolvimento de proteinúria segundo os valores de pressão arterial. Pode aferir-se que animais proteinúricos têm 35,5% maior probabilidade de serem hipertensos.

Tabela 55 – Odds Ratio para proteinúria e PAS

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Proteinúria (Não Proteinúrico / Proteinúrico)	1,355	,458	4,012
For cohort Hipertensão = Não Hipertenso	1,286	,523	3,160
For cohort Hipertensão = Hipertenso	,949	,786	1,145
N of Valid Cases	92		

A partir da tabela 56 pode aferir-se que animais proteinúricos têm 59% maior probabilidade de serem gravemente hipertensos.

Tabela 56 – Odds Ratio para proteinúria e hipertensão grave

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for RPCU (Não Proteinúrico / Proteinúrico)	1,590	,681	3,714
For cohort PAS = Não Gravemente Hipertenso	1,333	,785	2,266
For cohort PAS = Gravemente Hipertenso	,839	,607	1,159
N of Valid Cases	92		

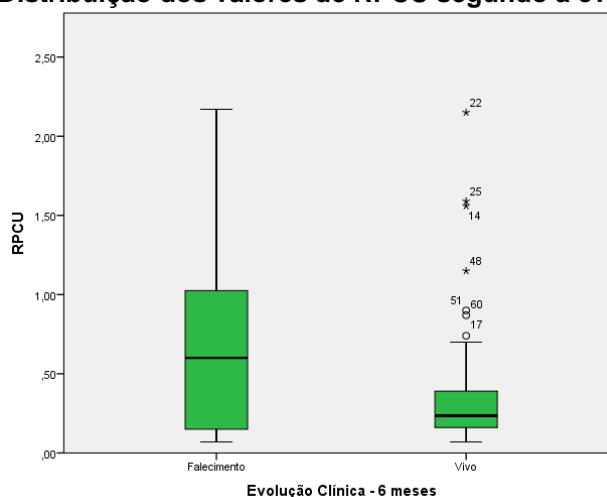
3.3.30. Tratamento anti-proteinúrico

Dos 61 gatos proteinúricos, apenas 14 foram apresentados em consulta para avaliar a sua resposta ao tratamento anti-proteinúrico. Destes, apenas 3 apresentaram melhorias significativas (diminuição de 50% do valor inicial de RPCU), enquanto que os restantes 11 mantiveram ou agravaram o seu valor inicial de proteinúria.

3.3.31. Proteinúria e Evolução Clínica

No gráfico 19, é possível observar a distribuição de valores de RPCU segundo o prognóstico a 6 meses dos animais em estudo. Utilizando o teste de Mann-Whitney U, foi encontrada evidência de correlação entre os valores de RPCU e a evolução clínica (P= 0,008).

Gráfico 19 – Distribuição dos valores de RPCU segundo a evolução clínica



A partir da tabela 57, pode verificar-se que animais proteinúricos (RPCU > 0,4) têm cerca de 3,9 vezes mais probabilidade de falecer num prazo de 6 meses quando comparados com gatos não-proteinúricos. Este risco situa-se em 1,9 vezes maior probabilidade para valores de RPCU superiores a 0,2 (Tabelas 58) e aumenta para praticamente 14 vezes em casos gravemente proteinúricos (RPCU >1; Tabela 59).

Tabela 57 – Odds Ratio para RPCU >0,4 e evolução clínica

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Proteinúria (Não Significativa / Significativa)	3,917	1,396	10,992
For cohort Evolução = Vivo	1,378	1,059	1,794
For cohort Evolução = Falecimento	,352	,157	,788
N of Valid Cases	91		

Tabela 58 – Odds Ratio para RPCU >0,2 e evolução clínica

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for RPCU (<0,2/≥0,2)	1,891	,620	5,767
For cohort Evolução Clínica = Vivo	1,144	,921	1,421
For cohort Evolução Clínica = Falecimento	,605	,244	1,496
N of Valid Cases	91		

Tabela 59 – Odds Ratio para RPCU >1 e evolução clínica

	Risk Estimate		
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for RPCU (<1/≥1)	13,744	3,212	58,813
For cohort Evolução Clínica = Vivo	3,071	1,164	8,099
For cohort Evolução Clínica = Falecimento	,223	,121	,413
N of Valid Cases	91		

3.3.32. Influência de diversas variáveis na evolução clínica

A partir da tabela 60 é possível concluir que, de todas as variáveis estudadas – nomeadamente pressão arterial sistólica, idade, fósforo inorgânico, densidade urinária, ureia e creatinina – apenas as últimas quatro apresentam evidência de se correlacionarem com a evolução clínica a 6 meses dos gatos da amostra.

Tabela 60 - Hipótese de correlação entre evolução clínica e diversas variáveis

Variável	Teste	Valor de significância	Decisão
Idade	Teste de Kruskal-Wallis	0,463	Não significativo
Ureia	Teste de Kruskal-Wallis	0,01	<u>Significativo</u>
Creatinina	Teste de Kruskal-Wallis	0,00	<u>Significativo</u>
Fósforo inorgânico	Teste de Kruskal-Wallis	0,012	<u>Significativo</u>
Densidade Urinária	Teste de Kruskal-Wallis	0,042	<u>Significativo</u>
Pressão arterial sistólica	Teste de Kruskal-Wallis	0,842	Não significativo

Gráfico 20 – Distribuição dos valores de ureia sérica segundo a evolução clínica

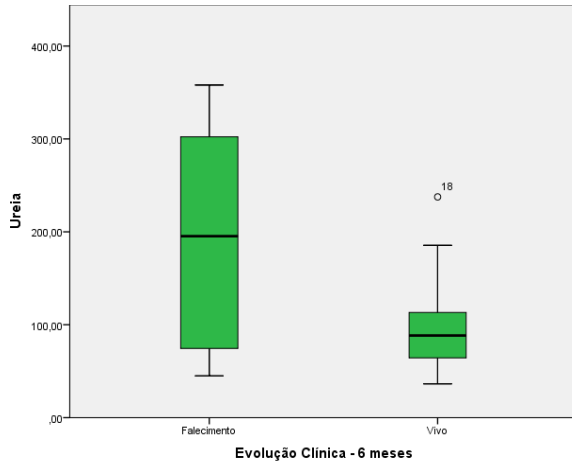


Gráfico 21 – Distribuição dos valores de creatinina sérica segundo a evolução clínica

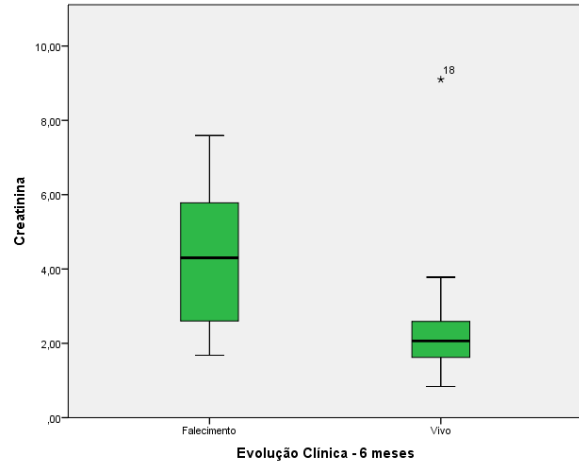


Gráfico 22 – Distribuição dos valores de fósforo segundo a evolução clínica

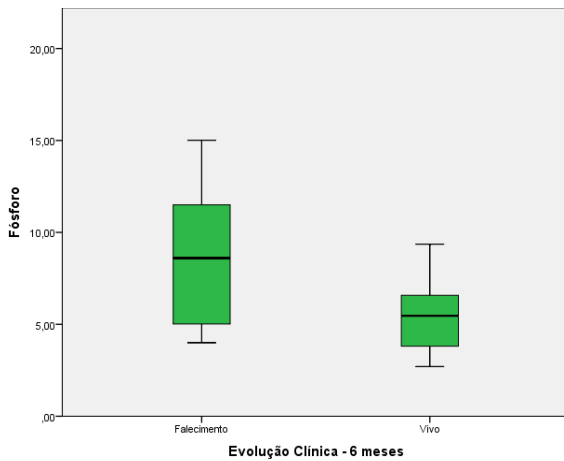
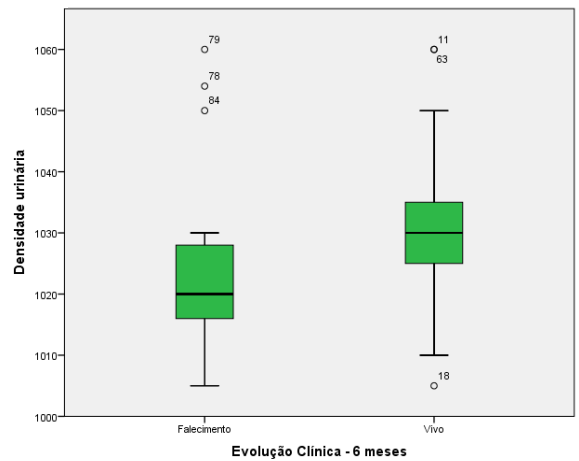


Gráfico 23 – Distribuição dos valores de densidade urinária segundo a evolução clínica



3.4. Discussão

- **RPCU**

A partir da amostra estudada, foi constatado que 41,5% dos gatos eram proteinúricos, apresentando uma mediana de 0,7. 86% dos gatos (n=172) relevaram RPCU <1. Tais resultados são concordantes com os estudos de Lees et al. (2005), Syme (2006) e Elliot et al. (2017), os quais concluem que a proteinúria nos felídeos tende a ser incipiente a moderada (0,2-1), sugerindo que este processo resulta, na maioria dos casos, de fibrose tubulointersticial crónica.

Apesar da considerável proporção de animais proteinúricos, a recomendação de repetição de RPCU no intervalo de duas semanas (Bartges and Polzin 2011) apenas foi realizado em 4 (6,67%) dos gatos com proteinúria significativa. Tendo em conta este facto, deve procurar realizar-se a sensibilização dos proprietários para a necessidade de repetição desta análise, a fim de determinar a persistência da proteinúria existente e, desta forma, evitar as consequências nefastas que dela advêm.

- **Caracterização amostra**

A amostra era constituída maioritariamente por animais de raça indeterminada idosos ou geriátricos (61% com mais de 10 anos), o que pode ser explicado pela elevada prevalência de doença renal crónica nesta faixa etária, que leva à realização de diversos exames complementares, incluindo RPCU.

- **RPCU e estado reprodutivo**

Apenas uma pequena parte dos animais não eram esterilizados (26%), dos quais 25 (12,50% do total) correspondiam a machos inteiros. Quando foi testada a existência de diferenças entre este grupo e os restantes no que toca a valores de RPCU, não foram encontradas diferenças significativas. Este resultado vai de encontro às conclusões de Syme (2006), que afirma que não existem associações entre sexo e magnitude de proteinúria, devido a mudanças paralelas tanto na excreção de proteína como de creatinina. Tal facto sugere que, possivelmente, os valores de cauxina produzidos por este grupo não serão suficientes para provocar elevações de RPCU muito expressivas. Porém, mais estudos que incluam animais saudáveis (e uma maior proporção de machos inteiros) são necessários para averiguar a necessidade de diferenciar valores de referência de RPCU segundo o estado reprodutivo.

- **Diagnóstico e Localização**

Os resultados obtidos na presente dissertação revelam que a grande maioria (92,77%) dos animais apresentavam como causa de proteinúria a doença renal crônica, o que pode ser explicado, pelo menos parcialmente, pela grande incidência desta doença na espécie felina. Pode também ser constatado que a maioria dos gatos (64%) possuíam comorbidades aquando da análise, o que pode ser justificado pela faixa etária a que a maioria da amostra pertence.

Estes resultados demonstram que, quanto à origem, a maioria dos casos de proteinúria têm origem renal. Nenhum gato apresentou proteinúria pré-renal ou fisiológica, evidenciando que ambas as origens são raras em gatos.

Considerando os animais que apresentam apenas DRC como causa de proteinúria (n=141), encontram-se 52 (36,88%) gatos significativamente proteinúricos e 89 (63,12%) sem proteinúria significativa. Este resultado permite estabelecer uma comparação com os estudos de Syme et al. (2006) e King et al. (2007), tendo sido aqui encontrados valores superiores no que toca à proporção de animais proteinúricos (36,88% vs 20%).

- **RPCU e tiras urinárias**

A concordância entre RPCU e resultado de tiras urinárias é relativamente baixa, como pode ser observado tanto pelo gráfico 10 como pelo fraco coeficiente de correlação de Spearman.

Segundo Lyon et al. (2010), a especificidade das tiras urinárias é muito inferior ao RPCU (11% vs 99,2%), especialmente em valores de proteinúria mais reduzidos (Moore et al. 1991). Além disto, os resultados das tiras urinárias são fortemente influenciados por diversos factores como a densidade urinária e o pH (Bartges and Polzin 2011). Por estes motivos, a *International Renal Interest Society* aconselha a realização de RPCU em detrimento das tiras urinárias, parecer que vai no mesmo sentido dos resultados encontrados da presente dissertação.

- **RPCU, Ureia, Creatinina e Estadiamento IRIS**

Na amostra em estudo, parte considerável dos animais era azotémica, existindo 81,39% de casos com aumento de ureia e 59,98% com creatinina aumentada. No que toca aos animais proteinúricos, estes valores subiam para 81,48% e 70% de valores de ureia e creatinina aumentados, respectivamente. Tal resultado permite considerar que o aumento destes parâmetros é consideravelmente prevalente em animais idosos e geriátricos (os quais constituíram a maioria da população em estudo).

Muito embora existam diversos factores não renais que influenciam as concentrações de ureia (dieta, febre, estados catabólicos, entre outros) e creatinina (massa muscular, dieta, idade, raça, entre outros) (Elliot et al. 2017) é possível observar, com recurso ao coeficiente de Spearman, que existe uma correlação positiva entre os valores de RPCU e ureia ($r=0,438$) e creatinina ($r=0,373$). O valor deste coeficiente entre RPCU e creatinina sobe para 0,407 no caso de animais com DRC como diagnóstico único.

Tal como Jepson et al. (2009) e Chakrabarti et al. (2012) afirmaram, também os resultados do presente estudo permitem concluir que os animais proteinúricos tendem a ter valores de azotémia mais elevados.

Através dos registos médicos de cada animal, apenas foi possível estadiar de forma completa 77 casos, ou seja, 43,50%. A baixa proporção de animais classificados sugere que os clínicos devem ser sensibilizados para a importância do sistema de estadiamento IRIS, o qual facilita o diagnóstico e terapêutica de DRC (IRIS 2016), doença mais prevalente na amostra em estudo.

Como é possível observar a partir do gráfico 13, os valores de RPCU tendem a aumentar com os estadios de DRC segundo o estadiamento IRIS, reforçando o papel da proteinúria na DRC (Syme 2006; Bartges and Polzin 2011), onde a magnitude de elevação de RPCU é proporcional à progressão desta doença (Chakrabarti et al. 2012).

A elevada prevalência de azotémia na amostra em estudo, bem como a sua relação com a proteinúria e valor de prognóstico de ambas as variáveis, reforçam a recomendação de inúmeras *guidelines* (entre as quais o consenso sobre proteinúria do ACVIM de 2005 e as *guidelines* da IRIS de 2016) relativamente à necessidade de monitorização dos valores de proteinúria, especialmente em animais idosos.

- **SDMA**

Quanto ao SDMA, pode concluir-se que este é um marcador ainda subutilizado (apenas foi encontrado registo em 17 casos), que potencialmente permitiria chegar ao diagnóstico precoce de doença renal crónica em maior número de animais.

- **RPCU, hematócrito e fósforo**

Hematócrito

Nos resultados relativos ao hematócrito, pode ser verificado que existe uma associação negativa e fraca com os valores de RPCU, ou seja, animais proteinúricos têm alguma tendência a apresentar anemia. Pode verificar-se que animais significativamente proteinúricos têm 8x maior probabilidade de desenvolver anemia comparativamente com os

não-proteinúricos. Estes factos podem estar relacionados com a causa de proteinúria mais prevalente nesta amostra, a doença renal crónica. Estudos realizados em gatos com DRC indicam uma prevalência de anemia entre 11-65% (King et al. 2006; ISFM 2016). A relativa falta de eritropoetina nesta doença leva a anemia não-regenerativa ou fracamente regenerativa, o que pode ser exacerbado por hemorragia e/ou acção de toxinas urémicas na supressão de medula óssea e diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos (King et al. 2006). Em medicina humana, a anemia é considerada um dos factores ligados a progressão de DRC (Jepson et al. 2009).

Mais estudos são necessários para entender se a associação existente entre proteinúria e anemia se deve apenas à existência de doença renal crónica ou se ambas as variáveis têm uma associação independente.

Fósforo

No que toca às concentrações de fósforo, foi possível encontrar uma associação positiva e moderadamente forte ($r=0,442$; $p=0,01$) com os valores de RPCU, ou seja, animais significativamente proteinúricos têm alguma tendência a apresentar hiperfosfatémia. Através do método de *odds ratio*, foi também possível observar que, na amostra em estudo, animais proteinúricos têm 25x maior probabilidade de desenvolverem hiperfosfatémia. À semelhança dos resultados relativos a anemia, também este achado é coerente com a elevada prevalência de doentes renais crónicos na amostra. Na DRC ocorre, devido a hiperfosfatémia, mineralização de tecidos moles que leva à diminuição de nefrónios funcionais, estando também associada (tal como a proteinúria) à progressão desta doença (Chakrabarti et al. 2012) tanto em cães como em gatos (41% de aumento de risco de progressão por cada 1,0 mg/dl de aumento na concentração de fósforo sérico) (Jepson et al. 2009; IRIS, 2016).

Mais estudos são necessários para entender se a associação existente entre proteinúria e fosfatémia é apenas devida à existência de doença renal crónica ou se ambas as variáveis têm uma associação independente.

- **RPCU e densidade urinária**

No que concerne à densidade urinária, foi possível encontrar uma associação negativa e fraca ($r=-0,256$; $p=0,01$) com os valores de RPCU, ou seja, animais proteinúricos tendem a apresentar densidade urinária mais reduzida.

A elevada prevalência de DRC na amostra pode contribuir para esta relação, uma vez que a diminuição de densidade urinária é também um sinal laboratorial comum nestes casos. Quando cerca de 67% dos nefrónios deixam de ser funcionais, dá-se a perda de capacidade de produzir urina concentrada, resultando, obviamente, numa menor densidade

urinária (comummente entre 1,007 e 1,015), levando a um dos mais clássicos sinais de doença renal crónica: a poliúria e respectiva polidipsia compensatória (Elliot et al. 2017).

Mais estudos são necessários para entender se a associação existente entre proteinúria e densidade urinária é apenas devida à existência de doença renal crónica ou se ambas as variáveis têm uma associação independente.

- **Associação entre resultados de tiras urinárias e densidade urinária (Zatelli 2010)**

Analisando a relação dos resultados de proteinúria em tiras e densidade urinária e a posterior necessidade de realizar o RPCU (segundo estudos de Zatelli em 2010), conclui-se que a extrapolação destas conclusões para a espécie felina não é viável, uma vez que, na amostra em estudo, existe uma proporção considerável (41,24%) de animais que deveriam ser absolutamente não-proteinúricos segundo Zatelli (2010), mas não o são. Por este motivo, e seguindo também as *guidelines* da IRIS (2016), recomenda-se a realização de rácio proteína/creatinina urinária conjuntamente com a análise de urina II para a exclusão de proteinúria em gatos.

- **RCPU e Pressão Arterial Sistémica**

A partir dos registos médicos obtidos, foi possível aferir que a média de pressão arterial sistólica (PASis) se situou nos 188,39 mmHg, valor que aumenta para 191,41 mmHg no caso dos animais proteinúricos. Concluiu-se também que tanto na amostra geral (cujos valores de PASis se encontravam disponíveis) quanto no grupo dos animais proteinúricos, existe uma proporção considerável de casos de hipertensão, segundo critérios IRIS (82,61% e 84,78%, respectivamente). Ainda na amostra geral, destaca-se uma proporção muito significativa de animais gravemente hipertensos: 61,96%. No subgrupo de animais proteinúricos, este valor tem uma ligeira subida para 67,39%.

Foi também aferida a PASis dos animais exclusivamente doentes renais crónicos (n=65), tendo sido encontrados 48 gatos hipertensos, correspondendo a cerca de 73,85%. Este valor situa-se consideravelmente acima do revelado por estudos anteriores, situado entre 25-65%. (Syme et al. 2009; Moore et al. 2015).

É de relevar apenas foi possível obter registos de pressão arterial em 46% (n=92) dos animais da amostra geral, valor ligeiramente superior no grupo de gatos proteinúricos – 55,42% (n=46).

A hipertensão arterial é um sinal comum em doentes renais crónicos. Existem diversos factores implicados na sua patogénese, destacando-se: a diminuição de excreção de sódio e água, resultando em aumento de volume extracelular; a activação do sistema

renina-angiotensina-aldosterona, que leva a vasoconstrição e retenção de sódio e fluidos; e a diminuição da produção renal de substâncias vasodilatadoras (Kobayashi et al. 1990)

Através do coeficiente de correlação de Spearman, não foi encontrada evidência de associação entre os valores de proteinúria e os de pressão arterial sistólica. Este facto vem contra diversos artigos anteriormente publicados que afirmam que os gatos com hipertensão sistémica tendem a ser mais proteinúricos (Wehner et al. 2008; Syme 2009), o que é causado, pelo menos a nível parcial pela transmissão do aumento de PAS à pressão dos capilares glomerulares (Syme et al. 2006; Wehner et al. 2008). A estes estudos, somam-se os de Jacob et al. (2003) e Jepson et al. (2007), os quais identificam a pressão arterial sistólica elevada como um factor de risco para o desenvolvimento de proteinúria.

O método de razão de possibilidades (ou *odds ratio*) foi utilizado para determinar se os animais hipertensos teriam maior risco de apresentar proteinúria. Verificou-se que, no que toca à amostra geral, indivíduos hipertensos têm 35,5% maior risco de serem proteinúricos, ao passo que animais gravemente hipertensos têm 59% mais risco de apresentar proteinúria. Tal facto, ao contrário dos resultados do coeficiente de correlação de Spearman, entra em concordância com os estudos supramencionados.

A elevada percentagem de animais hipertensos na amostra e a inesperada falta de evidência de correlação entre os valores de proteinúria e PASis (já demonstrada em diversos estudos anteriores) pode dever-se, pelo menos a nível parcial, ao chamado “efeito bata branca”, que leva ao aumento artefactual dos valores de pressão arterial obtidos em consulta (IRIS 2016). Esta situação, muito comum em gatos, é especialmente marcada em doentes renais crónicos, os quais apresentam em média sobrevalorizações de PAS na ordem dos 22,3 mmHg. (Belew et al. 1999).

A fim de minimizar este efeito stress-induzido, sugerem-se algumas das medidas pertencentes ao AAFP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines (2011), tais como a diminuição tanto quanto possível do tempo em sala de espera (preferencialmente exclusiva de felídeos), ambientação do animal a um espaço tranquilo com o mínimo de estímulos visuais, auditivos ou olfactivos que provoquem stress ao animal, o estabelecimento de *baselines* de PAS, a execução de medições de PAS seriadas (com o objectivo de minimizar variações de pressão diárias), a obtenção destas medidas antes do exame físico ou quaisquer outros procedimentos ou a utilização de métodos como feromonas sintéticas em difusores ou brinquedos.

Face aos resultados obtidos, destaca-se a baixa proporção (apenas 46% do total; 55,42% dos proteinúricos) de registos de PAS. Uma vez que a hipertensão arterial é um sinal de elevada prevalência em felídeos doentes renais crónicos e/ou geriátricos que acarreta riscos de lesão em importantes órgãos-alvo (olhos, coração, rins e encéfalo), os

clínicos e proprietários devem ser sensibilizados para a monitorização periódica desta variável (Bijsmans et al. 2015; Moore et al. 2015).

- **Hipertiroidismo**

Através dos resultados referentes aos animais hipertiroideos, pode ser observado que 50% (n=7) apresentavam proteinúria significativa, com uma média de RPCU que se situa nos 0,96. Embora o valor médio esteja em concordância com estudos de Syme (2009), que sugere que a proteinúria nestes animais é ligeira a moderada, a proporção de animais proteinúricos é inferior à apontada por um estudo anterior (64-84%) (van Hoek et al. 2009). Esta ligeira diferença pode ser devida à pequena dimensão da amostra de animais hipertiroideos (n=14).

Todos os animais hipertiroideos da amostra eram hipertensos, correspondendo 18% a hipertensão (160-179mmHg) e 82% a hipertensão grave (> 180mmHg), tendo sido encontrada uma média de 202 mmHg, dados que refletem o estado de hiperfiltração em que estes animais se encontram (Syme 2009). Estas proporções encontram-se substancialmente acima dos revelados por anteriores estudos (10-23% por Syme and Elliot (2003); 12,9% por Monroe (2009) e 17% por Kobayashi (1990)). Também o valor médio de pressão arterial sistólica se encontra acima do anteriormente descrito como ligeiro a moderado por Kobayashi (1990), o qual se situava em 167,9 mmHg.

Apesar de ser um dado comum em animais hipertiroideos, o mecanismo de hipertensão nestes animais não é totalmente claro. Um dos processos propostos consiste no aumento da actividade β -adrenérgica com subsequente aumento de frequência e débito cardíacos, resultando em hipertensão, podendo estar também envolvida a activação do SRAA (Kobayashi et al. 1990). Estes resultados podem também ser explicados, pelo menos parcialmente, pelo efeito “bata branca” já anteriormente discutido.

- **Evolução Clínica – Influência de RPCU e outros factores**

A partir dos registos clínicos, foi possível verificar a evolução clínica a 6 meses de 65% dos animais em estudo, revelando que uma parte significativa (35%) não voltou a ser reavaliada. Devido à grande prevalência da esmagadora maioria das doenças que levaram à realização da análise de RPCU, bem como ao carácter crónico das mesmas, sugere-se sensibilização dos proprietários para a importância das consultas de reavaliações semestrais (IRIS 2016) na saúde dos seus felídeos.

Com recurso ao teste de Mann-Whitney U, encontrou-se evidência de correlação entre os valores de RPCU e a evolução clínica (P= 0,008) a 6 meses, revelando que os animais mais proteinúricos tendem a ter maiores taxas de mortalidade. Este resultado vai no

mesmo sentido de estudos anteriores (Syme 2006; King 2007; Chakrabarti et al. 2012; Grauer 2014; Vaden 2016), que apontam o RPCU como factor associado independentemente a tempos mais curtos de sobrevivência.

Utilizando o método de *odds ratio* (ou razão de possibilidades), verificou-se que gatos com $\text{RPCU} > 0,2$ têm 1,9 vezes maior probabilidade de morrer no intervalo de 6 meses, valor que é elevado para 3,9 vezes quando os valores deste rácio são superiores a 0,4. No caso de animais gravemente proteinúricos ($\text{RPCU} > 1$) o risco de mortalidade aumenta para cerca de 14 vezes. Um estudo anterior por DiBartola and Westropp (2014) aponta para valores semelhantes para evoluções a 12 meses: riscos de 2,9x para RPCU incipiente e 4x para RPCU superiores a 0,4.

Quanto à influência de outras variáveis na evolução clínica a 6 meses, verificou-se que a creatinina sérica, ureia sérica, densidade urinária e o fósforo inorgânico apresentaram, com base no teste de Kruskal-Wallis, uma associação com a evolução clínica, ou seja, valores mais altos de creatinina sérica, ureia sérica e fósforo e valores mais baixos de densidade urinária tendem a ser relacionados a piores prognósticos, ou seja, maiores taxas de mortalidade. Não foi encontrada evidência de correlação entre a idade e pressão arterial sistólica e a evolução clínica.

Associações semelhantes entre a evolução clínica e a creatinina sérica foram encontradas em estudos de Syme (2006), Grauer (2007) e King (2007). Tal como na presente dissertação, nenhum destes estudos encontrou evidência de associação da mortalidade com a pressão arterial sistémica. Resultados discrepantes foram sugeridos em relação à associação de evolução clínica com idade: neste estudo e em Syme (2006) não foram encontradas evidências, enquanto que King (2007) propõe que a mesma existe.

Também Kuwahara et al. (2006) revelou que animais azotémicos que faleceram no espaço de 1 mês apresentavam valores medianos de proteinúria mais elevados do que o grupo de sobreviventes (1,33 vs 0,22), corroborando a hipótese que tanto a creatinina como a proteinúria são factores que têm implicações relevantes na sobrevivência de animais com doença renal.

- **Limitações**

Embora tenha chegado a alguns resultados, este estudo apresenta diversas limitações, algumas das quais já anteriormente discutidas.

A forma de obtenção dos valores de RPCU constituiu um dos problemas: ao contrário do aconselhado por LeVine et al. (2010) e Sink and Weinstein (2012), não foram criados *pools* de amostras de urina ou realizadas medições seriadas que permitiram chegar a resultados mais fidedignos. Tal acontece pela pouca praticidade que envolveria a

deslocação do proprietário várias vezes ao HEV (ou a necessidade de internamentos de algumas horas) para a realização do número de colheitas necessárias. Mais estudos são necessários para avaliar se existem diferenças significativas entre os RPCU obtidos a partir de uma única colheita e os *pools* ou medições seriadas.

Uma limitação comum a muitos estudos retrospectivos é a falta de um protocolo para a determinação de diversas variáveis. Desta forma, nem todos os gatos foram diagnosticados da mesma forma e nem todos os animais realizaram os mesmos exames complementares, faltando em muitos casos medições como a pressão arterial ou análises de urina II.

A perda de seguimentos e reavaliações constituiu também uma limitação, afectando particularmente as questões relacionadas com a evolução clínica e com o próprio rácio proteína/creatinina urinária, uma vez que não permitiu avaliar o progresso destas situações. Sugere-se a tentativa de estabelecimento de maior consciencialização dos proprietários para o acompanhamento destes animais.

3.5. Conclusões

A amostra em estudo revelou 41,5% de animais proteinúricos, 86% dos quais com rácio inferior a 1, sendo 0,7 o valor da mediana de RPCU. Pode concluir-se que nesta espécie a proteinúria tende a ser incipiente a moderada, o que corrobora com anteriores estudos (Lees et al. 2005; Elliot et al. 2017). Na população estudada, maioritariamente idosa, não foi encontrada qualquer evidência de correlação entre RPCU e sexo ou estado reprodutivo.

A doença renal crónica revela-se como principal causa de aumento de RPCU na amostra estudada (92,77%). Embora a proteinúria tenha sido presumivelmente associada a DRC na bibliografia, nenhum estudo, tanto quanto sabemos, descreveu de forma quantitativa as causas de proteinúria na espécie felina. Revelou-se ainda que nenhum animal apresentou origem pré-renal ou fisiológica da proteinúria, podendo concluir-se que estas são raras.

A concordância entre RPCU e tiras urinárias aparentou ser relativamente baixa, sugerindo-se o primeiro destes métodos para a quantificação de proteinúria em detrimento do segundo, à semelhança das recomendações da IRIS (2016).

Através de testes não paramétricos, foi possível aferir evidências de correlação positiva entre os valores de RPCU e de creatinina sérica ($R = 0,373$) e ureia sérica ($R = 0,438$), tendo ficado também demonstrado que os valores da proteinúria tendem a ser significativamente maiores quanto mais avançado o estadiamento da DRC. Portanto, a magnitude de elevação de RPCU é proporcional à progressão desta doença, tal como descrito em estudos anteriores (Chakrabarti et al. 2012).

Os animais proteinúricos mostraram ainda tendência para apresentar valores de hematócrito ($R = -0,312$) e densidade urinária ($R = -0,256$) mais reduzidos, bem como valores de fósforo ($R = 0,442$) mais elevados do que os não-proteinúricos. Pode ainda observar-se que felídeos com RPCU superior a 0,4, apresentaram 8 vezes maior probabilidade de desenvolver anemia e 25 vezes maior probabilidade de serem hiperfosfatémicos.

Verificou-se que uma proporção muito significativa correspondia a animais hipertensos, tanto na amostra geral (82,61%) como no grupo proteinúrico (84,78%), revelando valores médios de PASis considerados graves (188,39 mmHg e 191,41 mmHg, para a população geral e proteinúrica, respectivamente). Não foi encontrada evidência de associação entre PASis e proteinúria, ao contrário de estudos anteriores, muito embora tenha sido aferido que gatos com RPCU aumentado apresentaram 59% maior probabilidade de serem gravemente hipertensos. Esta muito elevada percentagem de felídeos hipertensos e a não evidência de correlação destes valores com os de RPCU, pode por a hipótese de

uma influência do efeito “bata branca” na população em estudo, sugerindo-se que se adotem técnicas para minimizar o stress na abordagem destes casos.

Quanto ao grupo de gatos hipertiroideos, pôde observar-se que 50% correspondiam a animais proteinúricos e que todos eles apresentavam hipertensão sistémica, sendo a maioria gravemente hipertensa (82% dos hipertiroideos, com uma média de 202 mmHg).

No que toca à evolução clínica a 6 meses, existe evidência de correlação negativa entre esta variável e os valores de RPCU ($P=0,008$), verificando-se aumentos de 2x, 4x e 14x de probabilidade de morte ou eutanásia neste período, respectivamente para animais com RPCU incipiente, significativo e grave.

Além da proteinúria, outras variáveis foram relacionadas com prognósticos negativos, nomeadamente ureia, creatinina e fósforo séricos elevados, assim como densidade urinária diminuída. Não foi encontrada evidência de correlação entre a idade e pressão arterial sistólica com a evolução clínica.

Durante a realização do estudo, notou-se o baixo número de animais com reavaliações de RPCU (apenas 65%), o que resulta em grande perda de *follow up*. Constatou-se também uma reduzida proporção de animais onde foi possível obter estadiamento IRIS completo (43,50%), o que sugere que os proprietários e clínicos devem ser sensibilizados para a relevância da monitorização destes casos, tal como é recomendado por diversas *guidelines* internacionais.

Quer seja um agente causal ou apenas um marcador de doença renal crónica, a proteinúria tem uma marcada influência no decurso desta afecção, devendo atender-se à sua detecção, monitorização e tratamento, com o objectivo de providenciar a melhor qualidade de vida a todos os felídeos, particularmente aos idosos.

4. BIBLIOGRAFIA

- Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD. 1992. Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. *J Vet Intern Med.* 6 (3): 6–40.
- Agodoa LY. 2001. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *J Am Med As,* 285, 2719–2728.
- Al-Ghazlat SA, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN, Shofer FS. 2011. The Prevalence of Microalbuminuria and Proteinuria in Cats with Diabetes Mellitus. *Top Companion Anim Med.* 26(3): 154–157.
- Atkins CE, Grauer, GF. 2007. Feline Chronic Kidney Disease and Systemic Hypertension. In: 2007 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference. Barcelona, Espanha.
- Bartges J, Polzin D. 2011. *Nephrology and Urology of Small Animals.* Oxford: Wiley-Blackwell.
- Bagley RS, Center SA, Lewis RM, Shin S, Dougherty SA, Randolph JF, Erb H. 1991. The Effect of Experimental Cystitis and Iatrogenic Blood Contamination on the Urine Protein/Creatinine Ratio in the Dog. *J Vet Intern Med.* 5(2): 66–70.
- Beatrice L, Nizi F, Callegari D, Paltrinieri S, Zini E, D'Ippolito P, Zatelli A. 2010. Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 236(11): 1221–1224.
- Belew A, Barlett T, Brown S. 1999. Evaluation of the white-coat effect in cats. *J Vet Intern Med.* 13: 134-142.
- Bijmans ES, Jepson RE, Chang YM, Syme HM, Elliott J. 2015. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 29(3): 855–861.
- Brown SA, Brown CA. 1995. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. *Am J Physiol.* 269 (5):1002-8.
- Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR. 1998. Beneficial effects of chronic administration of dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med.* 131(5): 447–455.
- Brown SA. 2001. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am J of Vet Research.* 62, 375–383.
- Cannon, M. 2014. Chronic kidney disease – Why all the fuss about proteinuria? International Society of Feline Medicine Asia Pacific Congress 2014.
- Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Rucinsky AR. 2016. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg.* 18(5): 400–416.

- Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J. 2012. Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 26(2): 275–281.
- Chew D, DiBartola S, Schenck P. 2011. *Canine and Feline Nephrology and Urology* (2^a Ed). Missouri: Elsevier Saunders.
- Chua DCY, Bakris GL. 2004. Is proteinuria a plausible target of therapy? *Curr Hypertens Rep.* 6(3): 177–181.
- Cortadellas O, Talavera J, Fernández del Palacio MJ. 2014. Evaluation of the effects of a therapeutic renal diet to control proteinuria in proteinuric non-azotemic dogs treated with benazepril. *J Vet Intern Med.* 28(1): 30–37.
- Cozzolino M, Gentile G, Mazzaferro S, Brancaccio D, Ruggenenti P, Remuzzi G. 2013. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: A hypothesis. *Am J Kidney Dis.* 62(5): 984–992.
- Cravedi P, Remuzzi G. 2013. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 76(4): 516–523.
- D'Amico G, Bazzi C. 2003. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International,* 63(3), 809-825.
- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ. 1987. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 190(9): 1196–202.
- Di Bartola S, Westropp J. 2014. Urinary Tract Disorders. In Nelson, R., Couto, C, *Small Animal Internal Medicine* (5^a. Ed.). St. Louis, EUA: Elsevier.
- Elliot, J., Grauer G., Westropp, J. et al. (2017). *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (3^a Ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Ettinger, S., Feldman, E., Côté, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8^a. Ed.). St. Louis: Elsevier.
- Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. 2009. Microalbuminuria - A biomarker of renal microvascular disease. *Ren Fail.* 31(2): 140–143.
- Geddes R. 2013. Biomarkers for early diagnosis of feline chronic kidney disease. *Vet Focus,* 23 (3), 34-39.
- Giraldi M, Paltrinieri S, Scarpa P. 2019. Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *J Feline Med Surg,* 21 (2): 1-8.
- Grauer GF. 2007. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 37(2): 283–295.

Grauer GF. 2011. Proteinuria: Measurement and Interpretation. *Top Companion Anim Med.* 26(3): 121–127.

Grauer GF, Animal S, Medicine I. 2014. The Importance of Proteinuria in Chronic Kidney Disease. *American College of Veterinary Internal Medicine.* Manhattan: Estados Unidos da América.

Gregory CR, Latimer K, Mahaffey E, Prasse K. 2011. *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Patology.* Philadelphia: Willey-Blackwell.

Hanzlicek AS, Roof CJ, Sanderson MW, Grauer GF. 2012. Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio and a feline-specific immunoassay for detection of albuminuria in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 14(12): 882–888.

Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M. 2010. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 303(5): 423–429.

Hildebrand A, Garg A. 2013. Blood pressure targets in chronic kidney disease: Does proteinuria dictate how low we go? *Can Med Assoc J,* 185 (11), 941-942.

International Cat Care. c2019. How old is your cat? Acedido a Mai. 27, 2019. <https://icatcare.org/advice/how-guides/how-tell-your-cat%E2%80%99s-age-human-years>

International Renal Interest Society (IRIS). c2016. Proteinuria. Acedido a Abr. 30, 2019. <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>.

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Kirk CA, Allen TA, Swanson LL. 2005. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 226(3): 393–400.

Jepson RE. 2007. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Internal Med.* 21: 402–409.

Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C. 2009. Evaluation of predictors of development of azotemia in cats. *J Vet Internal Med.* 23: 806-813.

Jepson RE, Vallance C, Syme H. 2010. Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am J Vet Research.* 71: 241-247.

Jepson RE, Syme H, Markwell P. 2010. Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxine-to-creatinine concentration ratio as a predictor of developing azotemia. *Am J Vet Research.* 71: 982-987.

Jepson RE, Coulton G, Couwan M. 2013. Evaluation of mass spectrometry of urinary proteins and peptides as biomarkers for cats at risk of developing azotemia. *Am J Vet Research.* 74: 333-342.

King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhill A, Nther Strehlau G. 2006. Tolerability and Efficacy of Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease and the BENRIC (BENazepril in Renal Insufficiency in Cats) Study Group. *J Vet Internal Med.* 20: 1054–1064.

- King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Nther Strehlau G. 2007. Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease and the BENRIC (benazepril in renal insufficiency in cats) Study Group. *J Vet Internal Med.* 21, 906–916.
- Kobayashi DL. 1990. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Internal Med.* 4: 58–62.
- Kuwahara Y, Ohba Y, Kitoh K, Kuwahara N, Kitagawa H. 2006. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *J Small Anim Pract.* 47(8): 446–450.
- Kuwahara Y, Nishii N, Takasu M, Ohba Y, Maeda S, Kitawaga H. 2008. Use of urine albumin/creatinine ratio for estimation of proteinuria in cats and dogs. *J Vet Med Sci.* 70 (8): 865–867.
- Lavallee J, Norsworthy G, Huston C, Chew D. 2017. Safety of benazepril in 400 azotemic and 110 non-azotemic client-owned cats (2001-2012). *J Am Ani Hosp Assoc.* 53: 119-127.
- Lees G, Brown S, Elliott J. 2005. Assessment and management of proteinúria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Internal Med.* 19: 377–385.
- LeVine DM, Zhang D, Harris T, Vaden SL. 2010. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein/creatinine ratios. *Vet Clin Path.* 39 (1): 53–56.
- Littman MP. 2011. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 41(1): 31–62.
- Lulich J, Osborne C. 1990. Interpretation of protein-creanine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian.* 12 (1): 59–72.
- Lyon S, Sanderson M, Vaden S, Lappin M, Jensen W, Grauer G. 2010. Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs, *J Am Vet Med Assoc.* 236: 874–879.
- Mardell EJ, Sparkes AH. 2006. Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. *J Feline Med Surg.* 8(4): 269–278.
- Mathur S, Syme H, Brown CA. 2002. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *Am J Vet Research.* 63, 833-839.
- Meindl A, Lourenço B, Coleman A, Creevy K. 2018. Relationships among urinary protein-to-creatinine ratio, urine specific gravity, and bacteriuria in canine urine samples. *J Vet Intern Med.* 33: 192-199.
- Mischke R. 2011. Assessing proteinuria in the cat: An innovative tip. *Vet J.* 189(3): 243–244.
- Miyazaki M, Soeta S, Yamagishi N. 2007. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci.* 82: 76-79.

- Miyazaki M, Fujiwara K, Suzuta Y, Wakamatsu N, Taira H, Suzuki A, Yamashita T. 2011. Screening for proteinuria in cats using a conventional dipstick test after removal of cauxin from urine with a *Lens culinaris* agglutinin lectin tip. *Vet J*. 189(3): 312–317.
- Mizutani H, Koyama H, Watanabe T, Kitagawa H, Nakano M, Kajiwara K, King JN. 2006. Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *J Vet Intern Med*. 20(5): 1074–1079.
- Monroe WE, Davenport DJ, Saunders GK. 1989. Twenty-four hour urinary protein loss in healthy cats and the urinary protein-creatinine ratio as an estimate. *Am J Vet Res*. 50(11): 1906–1909.
- Moore FM, Susan L, Brown L. 1991. Urine Protein Determination in Dogs and Cats: Comparison of Dipstick and Sulfasalicylic Acid Procedures. *Vet Clin Pathol*. 20(4): 95–97.
- Morrow L, Adams VJ, Elliot, J, Syme HM. 2009. Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development. *J Vet Intern Med*. 23: 699.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM. 1995. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 123 (10): 754–762.
- Pressler B. 2013. Clinical Approach to Advanced Renal Function Testing in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am - Small Anim*. 43(6): 1193-1208.
- Rodan I, Sundahl E, Carney H, Gagnon A, Heath S, Landsberg G, Seksel K, Yin S. 2011. AAFP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. *J Fel Med and Surg*. 13: 364-375.
- Sink C, Weinstein N. 2012. *Practical Veterinary Urinalysis*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre HP, White J, Quimby J. 2016. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med Surg*. 18(3): 219–239.
- Stockham SL, Scott MA. 2008. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology* (2^a. Ed.). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Syme HM, Elliott J. 2001. Evaluation of proteinuria in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med*. 15: 299.
- Syme HM. 2002. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc*. 220 (12): 1799–1804.
- Syme HM, Elliot, J. 2003. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *J Vet Intern Med*. 17: 754-755.
- Syme HM. 2006. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med*. 20: 528–535.
- Syme HM. 2009. Proteinuria in cats: prognostic marker or mediator? *J Feline Med Surg*. 11 (3): 211–218.
- Syme HM. 2011. Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim*. 41: 63-89.

- Uchida K. 2002. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clinica Chimica Acta*. 323: 121-128.
- Vaden SL, Pressler BM, Lappin MR, Jensen WA. 2004. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. *Vet Clin Path*. 33: 14–19.
- Vaden SL, Levine JF, Lees GE, Groman RP, Grauer GF, Forrester SD. 2005. Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *J Vet Intern Med*. 19 (6): 794-801.
- Van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K. 2009. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Dom Anim Endoc*. 36 (1).
- Van Hoek I, Daminet S, Notebaert S. 2008. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immun Meth*. 329: 208-213.
- Vientós-Plotts A, Behrend E, Chew D, Welles E, Hollie L. 2015. Effect of hematuria on urine protein/creatinine ratio in cats. *American College of Veterinary Internal Medicine*.
- Von Dongen A. 2013. Diagnostic implications of proteinuria. *Vet Foc*. 23: 47-48.
- Walker D, Syme H, Markwell P, Elliot J. 2004. Predictors of survival in healthy, non-azotemic cats. *J Vet Intern Med*. 18: 417.
- Welles EG, Whatley EM, Hall AS, Wright JC. 2006. Comparison of Multistix PRO dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein (UP), urine creatinine (UC) and UP:UC ratio in dogs and cats. *Vet Clin Path*. 35 (1): 31–36.
- Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. 2008. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet Rec*. 162(5): 141–147.
- White J V, Olivier NB, Reimann K, Johnson C. 1984. Use of protein-to-creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. *J Am Vet Med Assoc*. 185(8): 882–5.
- Whittemore JC, Miyoshi Z, Jensen W a, Radecki S V, Lappin MR. 2007. With Systemic Disease in Cats. *J Am Vet Med Assoc*: 1165–1169.
- Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. 2010. Survival and the development of azotemia in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med*. 24 (4): 863–869.
- Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. 2010. Association between urinary vascular endothelial growth factor excretion and chronic kidney disease in hyperthyroid cats. *Res Vet Sci*. 96 (3): 436–441.
- Williams TL, Archer J. 2016. Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. *J Small Anim Pract*. 57(3): 122–129.
- Zatelli A, Paltrinieri S, Nizi F, Roura X, Zini E. 2010. Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs. *Am J Vet Res*. 71(2): 235–240.

ANEXOS

Anexo 1

Estímulo	Valor absoluto	Valor relativo
Reavaliação DRC	72	36%
Anorexia	28	14%
Vômito	24	12%
Perda de peso	20	10%
Prostração	15	7,5%
Check up	15	7,5%
PU/PD	13	6,5%
Alt. Urinárias	11	5,5%
Outros	11	5,5%
Alt. Respiratórias	8	4%
Ref. internamento	8	4%
Hipertiroidismo	6	3%
Neoplasia	6	3%
Alt. Neurológicas	5	2,5%
Alt. Oculares	4	2%
Alt. Intestinais	4	2%
Alt. dermatológicas	4	2%
Diabetes mellitus	3	1,5%
Alt. Dentárias	3	1,5%

Anexo 1 – Estímulos iatrotópicos da amostra populacional em estudo

Anexo 2

Estímulo	Valor absoluto	Valor relativo
Reav. DRC	32	38,55%
Anorexia	21	25,30%
PU/PD	9	10,84%
Outros	9	10,84%
Perda de peso	8	9,64%
Prostração	7	8,43%
Vômito	7	8,43%
Alt. Respiratórias	6	7,23%
Check up	5	6,02%
Alt. Urinárias	4	4,82%
Neoplasia	3	3,61%
Alt. Neurológicas	3	3,61%
Alt. Oculares	2	2,41%

Anexo 2 – Estímulos iatrotópicos referentes aos gatos proteinúricos

Anexo 3

Co-morbilidades	Valor absoluto	Valor relativo
Não definidas	30	36,14%
Doença periodontal	11	13,25%
Alt. digestivas	9	10,84%
Alt. Respiratórias	8	9,64%
Outros	8	9,64%
Neoplasias	7	8,43%
Pancreatite	6	7,23%
Alt. cardíacas	6	7,23%
Gengivoestomatite	6	7,23%
Urolitíase	5	6,02%
Alt. urinárias	4	4,82%
Nefrolitíase	3	3,61%
Alt. oculares	2	2,41%

Anexo 3 – Co-morbilidades apresentadas pelos gatos proteinúricos

Anexo 4

Estadio I 22	Não Proteinúrico 7	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 0
		n/d 6
	Proteinúria Borderline 6	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 1
		n/d 4
	Proteinúrico 9	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 1
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 4
		n/d 4

Estadio II 87	Não Proteinúrico 37	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 4
		Hipertensão 3
		Hipertensão Grave 8
		n/d 22
	Proteinúria Borderline 28	Normotensão 1
		Pré-Hipertensão 3
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 8
		n/d 15
	Proteinúrico 22	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 5
		n/d 17

Estadio III 41	Não Proteinúrico 8	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 2
		n/d 5
	Proteinúria Borderline 9	Normotensão 1
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 2
		n/d 5
	Proteinúrico 24	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 3
		Hipertensão 4
		Hipertensão Grave 10
		n/d 7

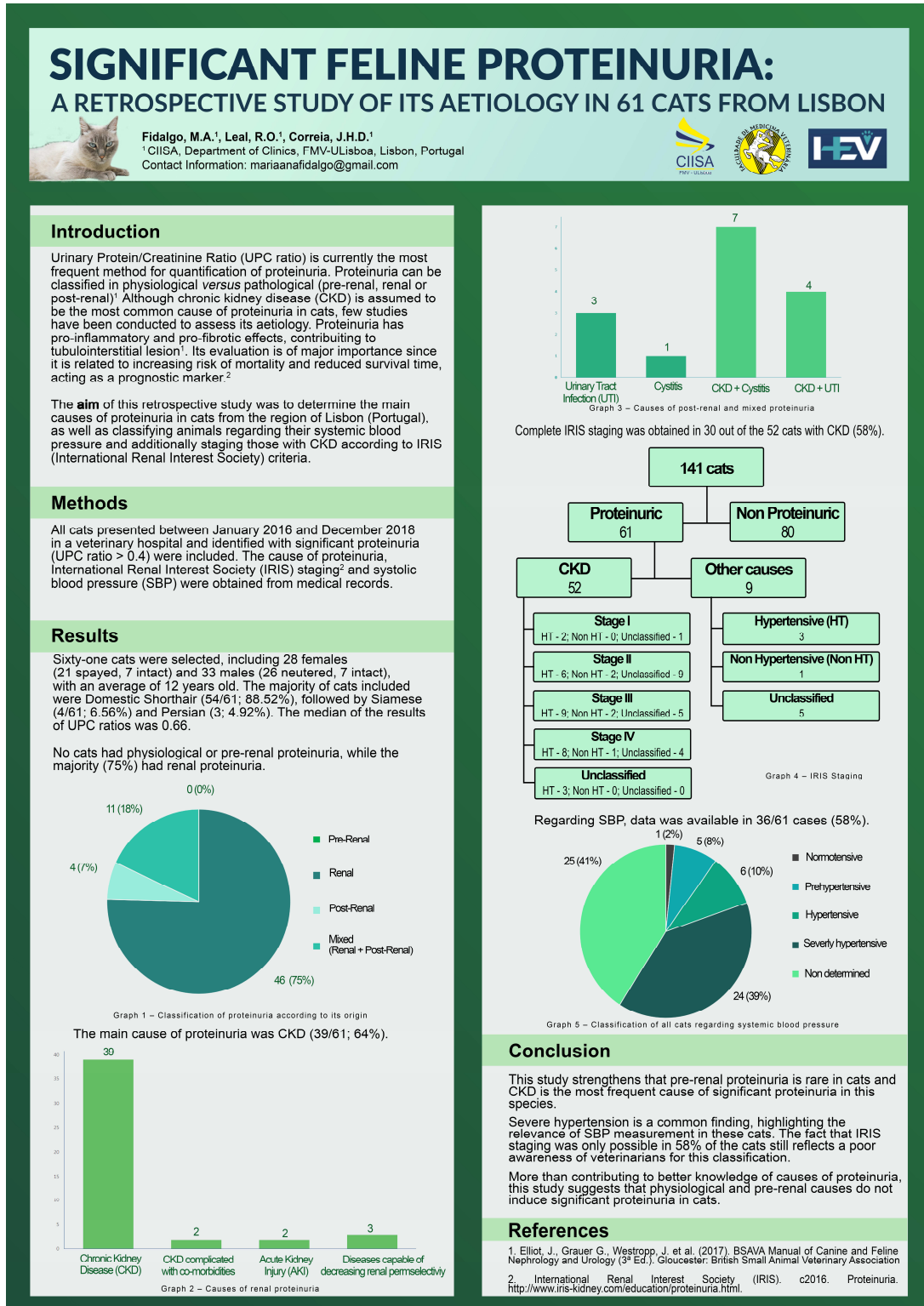
Estadio IV 18	Não Proteinúrico 0	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 0
		n/d 0
	Proteinúria Borderline 2	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 1
		n/d 1
	Proteinúrico 16	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 1
		Hipertensão 2
		Hipertensão Grave 8
		n/d 5

n/d 9	Não Proteinúrico 4	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 1
		Hipertensão Grave 0
		n/d 3
	Proteinúria Borderline 2	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 1
		n/d 1
	Proteinúrico 3	Normotensão 0
		Pré-Hipertensão 0
		Hipertensão 0
		Hipertensão Grave 2
		n/d 1

Anexo 4 – Estadiamento IRIS completo da população em estudo

Anexo 5

Um *abstract*, baseado na presente dissertação, foi apresentado, sob a forma de poster, no 29º Congresso do European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM), a 19 de Setembro de 2019, em Milão.



Anexo 5 – Poster