

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

PROTEINÚRIA EM GATOS

Elaborado por: Camila de Oliveira Pereira

Porto Alegre

2012/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

PROTEINÚRIA EM GATOS

Autor: Camila de Oliveira Pereira

**Monografia apresentada à
faculdade de veterinária como
requisito parcial para obtenção
do grau de Médico Veterinário**

**Orientador: Fernanda Vieira Amorim
da Costa**

PORTO ALEGRE

2012/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Maria da Graça e Sérgio, pelo incentivo que me deram aos estudos desde pequena. Especialmente à minha mãe, que foi fundamental por despertar o meu carinho pelos animais.

Agradeço à minha irmã Priscila, por ser sempre acreditar mim desde a época do vestibular.

Agradeço à minha vó por ser o exemplo de vida que eu sempre quis seguir.

Agradeço ao meu namorado Filipe por toda a compreensão nas minhas tantas ausências, pelo companheirismo e amizade desde o colégio até hoje.

Agradeço as minhas amigas Juliana Vieira, Letícia Lopes, Erika de Azevedo e Camila Vieira pela convivência quase diária nesses seis anos de faculdade, pelos galhos quebrados, pela amizade, pelos tantos estudos antes das provas, pela companhia nos momentos de estresse e principalmente, por deixarem meus dias mais leves e mais divertidos. Sem vocês a faculdade não teria sido a mesma.

Agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa pelo conhecimento transmitido, pela paciência, por todas as oportunidades dadas e fundamentalmente, por ser exemplo como profissional e como pessoa em muitas situações. Muito obrigada por tudo.

Agradeço aos veterinários com os quais fiz estágio e me deram oportunidade de aprender, mesmo não sendo professores.

Agradeço muito aos animais que tive desde criança por terem acrescentado tanto à minha vida e por terem me ensinado tanto, mesmo sem dizer uma palavra.

Agradeço aos proprietários e aos seus animais, por me darem a oportunidade presenciar tantas histórias de amor e comprometimento e por acrescentarem muito ao meu crescimento pessoal e profissional.

“O segredo do sucesso é a constância do propósito.”

Benjamin Disraeli

RESUMO

As injúrias renais têm grande incidência nos felinos domésticos e tendem a aumentar à medida que a expectativa de vida dos animais de companhia vem crescendo. Este crescimento ocorreu, em grande parte, devido aos avanços da medicina veterinária atual, que cada vez mais conta com métodos precoces de diagnóstico. A mensuração da proteinúria vem ganhando espaço neste contexto, por ser um método de diagnóstico da doença renal crônica em estágios iniciais, precedendo a azotemia. Além disso, é um método de avaliação de prognóstico e de análise de sucesso terapêutico. Devido às inúmeras contribuições que a proteinúria pode trazer, novos métodos de mensuração foram criados a fim de possibilitar sua utilização em clínicas; não somente em laboratórios e hospitais veterinários. No entanto, para que estas novas formas de diagnóstico conduzam a interpretações corretas do quadro clínico do animal, é necessário conhecer a sua acurácia e os estados fisiológicos e patológicos que podem levar à sua ocorrência. A microalbuminúria pode anteceder a proteinúria e desta forma, relacionar-se com estágios ainda mais precoces das doenças renais. Portanto, tanto a proteinúria como a microalbuminúria podem anteceder a azotemia e direcionar a instituição terapêutica inicial, sem que o animal apresente debilitação, respondendo de forma mais efetiva ao tratamento. O presente trabalho tem como objetivo abordar os diferentes métodos de mensuração da excreção de proteína urinária analisando os aspectos positivos e negativos de cada um, assim como a sua acurácia, com a finalidade de conduzir à interpretação correta dos seus resultados e permitir a identificação da proteinúria, bem como diferenciar se a ocorrência desta está relacionada com processos fisiológicos ou patológicos.

Palavras-chave: Proteína, doença renal crônica, microalbuminúria, relação proteína-creatinina urinária, felinos, urinálise.

ABSTRACT

The renal injuries have high incidence in domestic cats and tend to increase as the life expectancy of pets is growing. This growth was largely due to advances in veterinary medicine today, which increasingly relies on methods of early diagnosis. The measurement of proteinuria has been gaining ground in this context, as a method of diagnosis of chronic kidney disease in early stages, preceding azotemia. Furthermore, the proteinuria is a method for evaluating prognosis and analysis of therapeutic success. Due to the numerous contributions that proteinuria can bring, new measurement methods have been created to enable their use in clinics, not only in laboratories and veterinary hospitals. However, for these new forms of diagnosis lead to correct interpretations of the clinical picture of the animal, it is necessary to know the accuracy and the physiological and pathological states which may lead to their occurrence. Microalbuminuria may precede proteinuria, and thus be related to earlier stages of renal diseases. Therefore, both proteinuria and microalbuminuria may precede azotemia and direct the institution initial therapy, before the animal is weakening, responding more effectively to treatment. This review aims to report the different methods of measurement of urinary protein excretion and analyze the positives and negatives aspects of each, as well as its accuracy, in order to conduct proper interpretation of the results and allow the identification of proteinuria, well as differentiate whether its occurrence is related to physiological or pathological processes.

Keywords: Proteinuria, chronic kidney disease, microalbuminuria, protein creatinine ratio, felines, urinalisis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fitas reagentes de urinálise, <i>Multistix PRO</i> [®] (esquerda) e <i>Multistix 10</i> [®] (direita). A primeira mensura a proteína urinária, a creatinina e a RPCU	23
Figura 2	Analisador <i>Clinitek 50</i> [®] , utilizado para leitura das fitas reagentes <i>Multistix PRO</i> [®]	24
Figura 3	Exemplo da impressão obtida pelo analisador <i>Clinitek 50</i> [®] a partir da leitura da fita reagente <i>Multistix PRO</i> [®] , ilustrando a análise da RPCU	24
Figura 4	Aparência do teste comercial de mensuração de microalbuminúria. A diferença de cor entre as duas bandas (setas) é utilizada para determinar a quantidade de albumina presente	28
Figura 5	Gráfico demonstrando a prevalência da microalbuminúria positiva de acordo com a idade em gatos	29
Figura 6	Gráfico demonstrando a prevalência da microalbuminúria positiva associada de acordo com a idade em animais saudáveis	30
Figura 7	Gráfico demonstrando a prevalência da microalbuminúria positiva de acordo com a idade em animais com problemas de saúde	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da proteinúria de acordo com os resultados da relação proteína creatinina urinária em gatos.....	22
Tabela 2 - Comparação entre os métodos de mensuração da proteína urinária.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ASS	Ácido sulfossalicílico
dL	Decilitros
DRC	Doença renal crônica
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ERD	<i>Early renal damage</i>
EUA	Estados Unidos da América
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
IN	Indiana
kD	Quilodaltons
>	Maior que
<	Menor que
MA	Microalbuminúria
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
ND	Nefropatia diabética
%	Por cento
pH	Potencial hidrogeniônico
RPCU	Relação proteína creatinina urinária
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF – β	Fator de transformação do crescimento beta

SUMÁRIO

1	Introdução	12
2	Fisiologia	14
3	Localização da Proteinúria	16
3.1	Proteinúria Fisiológica	16
3.2	Proteinúria Patológica	16
3.2.1	Pré-renal.....	16
3.2.2	Renal	17
3.2.2.1	Glomerular.....	17
3.2.2.1.2	Amiloidose.....	18
3.2.2.1.3	Glomerulopatias hereditárias	18
3.2.2.2	Tubular.....	18
3.2.3	Pós – renal.....	19
4	Avaliação semi - quantitativa da proteinúria	20
4.1	Teste de Fita Colorimétrico	20
4.2	Teste Turbidimétrico com Ácido Sulfossalicílico	20
5	Avaliação quantitativa da proteinúria	22
5.1	Mensuração da Proteína Excretada na Urina durante 24 horas	22
5.2	Relação Proteína – Creatinina Urinária	22
6	Microalbuminúria	27
6.1	Mensuração da Microalbuminúria	27
6.2	Prevalência da Microalbuminúria em Gatos	29
6.3	Comparação com a Relação Proteína – Creatinina Urinária	32
7	Avaliação qualitativa da proteinúria	35
8	Relevância da proteinúria e da microalbuminúria	36
8.1	Gatos azotêmicos	36
8.2	Gatos não azotêmicos	36
8.3	Gatos hipertiroideos	37
8.4	Gatos hipertensos	37
8.5	Gatos diabéticos	38
8.6	Outras Condições	39
9	Marcador ou Mediador	40
10	Tratamento da Proteinúria	42

11	Conclusão	43
	Referências	44

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como a presença de anormalidade funcional ou estrutural de um ou ambos os rins, por três meses ou mais (POLZIN, 2011). Por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em gatos (BARBER, 2003), a DRC é considerada por alguns pesquisadores como o principal inimigo dos felinos domésticos (WHITE *et al.*, 2006). Estima-se que sua prevalência em gatos seja de aproximadamente 20% e que acometa um terço dos animais desta espécie com idade superior a 15 anos (LUND *et al.*, 1999).

Atualmente, as concentrações séricas de ureia e creatinina são os marcadores mais utilizados para detectar doença renal (MCGROTTY, 2008). Contudo, a creatinina sérica é um parâmetro relativamente insensível para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) antes que haja perda de grande parte da função renal: é necessário que haja aproximadamente 75% de redução da TFG para que os valores séricos de creatinina excedam os valores de referência. Além disso, outros fatores não relacionados a injúrias renais podem resultar em aumento da creatinina sérica (POLZIN, 2011). A mensuração da ureia tem valor diagnóstico ainda mais inferior ao da creatinina, pois sua concentração sérica é afetada por fatores como a ingestão recente de proteínas, a presença de hemorragia gastrointestinal, o catabolismo proteico e a desidratação (MCGROTTY, 2008).

Por estas razões, outras formas de diagnóstico das doenças renais, assim como métodos mais precoces, têm sido requeridos na medicina veterinária. Neste contexto, a detecção da proteinúria vem ganhando importância.

Entende-se por proteinúria o excesso de proteína perdida na urina (BRENNER *et al.*, 1996). A proteinúria pode indicar a presença de doença renal antes do aparecimento de azotemia e de sinais graves da doença (GRAUER, 2007). Além disso, está associada com o aumento da morbidade e mortalidade do paciente com doença renal, assim como com a progressão da DRC (JACOB *et al.*, 2005).

Os gatos são carnívoros restritos e são tão bem adaptados às dietas carnívoras, que o metabolismo protéico é mantido mesmo que haja deficiência de proteínas na sua alimentação (MORRIS; ROGERS, 1978, GREEN *et al.*, 2008). No entanto, as proteínas, tão necessárias à dieta desta espécie, vêm sendo apontadas como possíveis mediadoras de processos que levam à fibrose renal, comprometendo a funcionalidade dos rins (BENIGNI; REMUZZI, 2001; ABBATE *et al.*, 2006; OKUDA *et al.*, 1990).

Embora mais estudos a este respeito sejam necessários, muitas pesquisas já demonstram que a proteinúria está correlacionada com mau prognóstico (SYME; ELLIOT, 2005; MARDEL; SPARKES, 2006; TURMAN *et al.*, 2004), com mortalidade de gatos doentes renais crônicos (SYME *et al.*, 2006), de gatos azotêmicos e mesmo de gatos não azotêmicos aparentemente saudáveis (SYME; ELLIOT, 2005). Portanto, há muitos indícios que apontam que mais que um marcador da severidade da doença renal, a proteinúria, mesmo leve, pode ser deletéria a saúde do animal (AL-GHAZLAT *et al.*, 2011).

Devido à grande utilização de métodos que diagnosticam as doenças renais em estágios tardios e do carácter progressivo e insidioso destas doenças, há poucas alternativas terapêuticas disponíveis para prolongar a vida do animal, quando o comprometimento da funcionalidade dos néfrons é identificado. Por esta razão, métodos precoces de diagnóstico devem ser empregados com maior frequência na rotina clínica, principalmente para os felinos domésticos com idade mais avançada, antes que haja a ocorrência de sinais clínicos de nefropatia. O presente trabalho tem como objetivo abordar os diferentes métodos de mensuração da proteinúria, assim como as causas fisiológicas e patológicas que podem originá-la. Permitindo, desta forma, interpretar de maneira correta a excreção proteica na urina e direcionar a terapêutica em estágios iniciais e potencialmente reversíveis das nefropatias.

2 FISILOGIA

A urina de gatos saudáveis contém uma pequena quantidade de albumina e de outras proteínas (GRAUER, 2007; NABITY, 2011), pois o glomérulo impede a passagem de grandes quantidades de proteínas para a urina filtrada. Além disso, os túbulos reabsorvem a maior parte das proteínas de pequeno tamanho que passaram através glomérulo (NABITY, 2011). A proteína encontrada na urina de animais saudáveis é composta por enzimas, mucoproteínas e imunoglobulinas de células epiteliais do trato urinário e genital (GRAUER, 2007).

A permeabilidade seletiva da parede do capilar glomerular restringe a filtração da maioria das proteínas plasmáticas (GRAUER, 2007). O peso da proteína é o principal fator restritivo para a filtração, mas seu tamanho, carga e configuração estérica também são fatores importantes neste processo. A parede do capilar glomerular é composta por células endoteliais, membrana basal e células epiteliais. As células endoteliais revestem a superfície visceral da parede do capilar e possuem muitas fenestras. Estas conferem parte da barreira eletrostática para as proteínas negativas. A membrana basal é composta por colágeno tipo IV, nidogen e protoglicanos. As células epiteliais, também conhecidas como podócitos, são cobertas por uma estrutura protéica conhecida como diafragma de fenda. A membrana basal e o diafragma de fenda são os principais responsáveis por promover a permeabilidade seletiva quanto ao tamanho e a carga das proteínas. Portanto, a maioria das proteínas filtradas são pequenas, neutras e positivas.

O filtrado glomerular de gatos saudáveis contém de 2 – 3 mg/dL de albumina, enquanto o plasma contém 4 mg/dL. Proteínas de baixo peso molecular, assim como proteínas de carga positiva que passam através da parede do capilar glomerular, são quase completamente absorvidas pelas células epiteliais tubulares através de pinocitose. Tais proteínas podem ser quebradas e utilizadas pelas células epiteliais ou voltar pra circulação sanguínea. Esta reabsorção protéica ocorre primariamente no túbulo contorcido proximal e reduz a concentração de albumina no fluido tubular distal para menos de 1 mg/dL. Este processo de reabsorção tem um limiar máximo. A proteinúria tubular pode ocorrer, caso esse máximo seja excedido (excesso de produção de proteínas de baixo peso molecular) ou caso haja dano nas células epiteliais tubulares (nefrotoxicidade ou doença tubulointersticial crônica) levando à redução da capacidade absorptiva.

A proteinúria não era vista como um fator importante pelos veterinários de felinos domésticos até pouco tempo, pois a proteinúria grave, suficiente para levar a sinais clínicos de síndrome nefrótica, era relativamente incomum em gatos. Atualmente, se sabe que mesmo valores baixos de proteinúria, podem ser utilizados como prognóstico desfavorável e como indicador da eficácia terapêutica da nefropatia (SYME, 2009).

A proteinúria já foi relatada em gatos com glomerulonefrite imunomediada (NASH, 1979), mieloma múltiplo (PATEL *et al.*, 2005), doença renal aguda (RIMBEIHA *et al.*, 2004), doença renal crônica (ADAMS *et al.*, 1992, FINCO *et al.*, 1998, SYME & ELLIOTT, 2003), hipertireoidismo (SYME & ELLIOTT, 2001), pancreatite aguda (HINES *et al.*, 1996), hipertensão (SYME & ELLIOTT, 2003), *Diabetes mellitus* (AL – GHAZLAT *et al.*, 2011) e em decorrência de reações medicamentosas (ROTTMAN *et al.*, 1991).

3 LOCALIZAÇÃO DA PROTEINÚRIA

A proteinúria pode ser fisiológica ou patológica. Portanto, quando a proteinúria é detectada através dos testes de triagem, é de grande importância tentar localizar a sua origem (GRAUER, 2007).

3.1 Proteinúria Fisiológica

A proteinúria fisiológica geralmente é transitória e pode ocorrer devido a convulsões, febre, estresse ou exposição a calor ou frio extremos. Ainda não se conhece os mecanismos que causam a proteinúria fisiológica. No entanto, vasoconstrição renal transitória, isquemia e congestão provavelmente estão envolvidas (GRAUER, 2007).

3.2 Proteinúria Patológica

A proteinúria patológica pode ocorrer devido a anormalidades urinárias e não urinárias (GRAUER, 2007).

3.2.1 Pré-renal

Desordens não urinárias associadas à proteinúria geralmente envolvem a presença de proteínas de baixo peso molecular na barreira glomerular (GRAUER, 2007). Devido ao seu pequeno tamanho, estas proteínas passam quase sem nenhum impedimento pelo filtrado glomerular primário. No animal hígido, elas seriam reabsorvidas no epitélio tubular proximal, resultando em pequenas quantidades de proteína na urina. Porém, se a quantidade de proteína filtrada aumenta muito, a capacidade de reabsorção tubular é sobrecarregada, resultando em proteinúria. Proteínas que apresentam esta forma de filtração incluem a hemoglobina, a mioglobina (SYME, 2009) e as imunoglobulinas de baixo peso molecular, produzidas por células neoplásicas, também conhecidas como proteínas de *Bence – Jones* (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

A inflamação do trato genital também pode resultar em proteinúria patológica não urinária. A obtenção de amostras de urina através de cistocentese reduz

potencialmente a contaminação urinária com proteínas do trato urinário inferior (GRAUER, 2007).

3.2.2 Renal

A proteinúria de origem renal pode resultar de doenças glomerulares ou tubulares, ou ainda, de uma combinação de ambas (GRAUER, 2007).

3.2.2.1 Glomerular

O glomérulo restringe a filtração da maioria das proteínas. A membrana basal e a fenda diafragmática são as principais responsáveis pela seletividade da parede do capilar glomerular, quanto ao tamanho e a carga das proteínas. As células endoteliais, a membrana basal e os podócitos interagem entre si formando uma estrutura funcionalmente efetiva de filtração glomerular. A perda de integridade de qualquer destas estruturas, por causas diretas ou indiretas, pode resultar em proteinúria grave (SYME & ELLIOT, 2011). No entanto, mesmo que haja integridade da barreira glomerular, o aumento da pressão hidrostática aplicada sobre ela também pode resultar em proteinúria (SYME, 2009; SYME & ELLIOT, 2011;). Por esta razão, gatos que passam por nefrectomia subtotal apresentam aumento da pressão do capilar glomerular e correspondente proteinúria (BROWN & BROWN, 1995) da mesma forma que, gatos com hipertensão sistêmica tendem a ser mais proteinúricos do que gatos normotensivos (SYME *et al.*, 2006). A hipertensão glomerular pode ser causada por hipertensão sistêmica, caso o mecanismo de autoregulação não consiga manter a pressão normal no capilar glomerular ou caso haja uma doença renal pré-existente. Na doença renal, o número de néfrons funcionais está diminuído. Assim, os néfrons que têm sua funcionalidade mantida, passam a filtrar maior volume de plasma com pressão aumentada. Este processo se trata de um mecanismo adaptativo para manter o nível de filtração glomerular a curto prazo, mas a longo prazo pode resultar em perda de néfrons e contribuir para a evolução da doença renal crônica (SYME, 2009).

Em animais com doenças glomerulares, a urina geralmente apresenta células brancas e células vermelhas com ou sem dimorfismo. Células brancas também podem indicar doença renal intersticial (KASHIF *et al.*, 2003).

As doenças glomerulares podem ser divididas em glomerulonefrite, amiloidose e glomerulopatias hereditárias (SYME, 2009).

3.2.2.1.1. Glomerulonefrite

A glomerulonefrite membrano-proliferativa é a forma mais comum de glomerulonefrite e apesar de ser menos comum em gatos do que em cães (MACDOUGALL *et al.*, 1986), é relatada como causa de proteinúria grave e de síndrome nefrótica em felinos domésticos (NASH *et al.*, 1979).

3.2.2.1.2 Amiloidose

Na amiloidose, a deposição de amilóide pode ocorrer somente dentro da medula renal. Assim, estes pacientes geralmente não demonstram proteinúria significativa (CHEW *et al.*, 1982). A reativação da amiloidose é a forma mais frequente da doença em gatos, apesar de ser bem menos comum nesta espécie do que em cães. Animais mais velhos são acometidos com maior frequência (VADEN & GRAUER, 2011).

3.2.2.1.3 Glomerulopatias hereditárias

A nefrite hereditária é uma forma de glomerulopatia hereditária. Ela resulta de uma mutação ou deleção genética que altera colágeno tipo IV da membrana basal. A presença deficiente do colágeno leva à deteriorização prematura desta na membrana basal, causando doença glomerular progressiva e falência renal (VADEN & GRAUER, 2011). No entanto, só há relatos em humanos e em cães (SYME, 2009).

3.2.2.2 Tubular

Doenças tubulares também resultam em proteinúria, porém de menor magnitude do que as doenças glomerulares (SYME & ELLIOT, 2011).

Em animais com rins saudáveis, as proteínas de baixo peso molecular que passam através da barreira de filtração para o filtrado glomerular primário são absorvidas pela megalina e cubulina dentro dos túbulos proximais. A redução de

absorção tubular de proteínas ocorre mais frequentemente devido à redução de túbulos funcionais e ao aumento da carga de filtração por néfron funcional.

3.2.3 Pós – renal

A proteinúria é considerada como pós – renal quando as proteínas são adicionadas à urina após a sua formação nos rins (SYME, 2009). A cistite é a principal causa de proteinúria pós – renal. Outras causas incluem urolitíase, tumores e contaminação com proteínas do trato genital através do método de coleta de urina.

A magnitude da proteinúria pós – renal é muito variável. Assim, pacientes com proteinúria decorrente de doença do trato urinário inferior devem ser reavaliados após a resolução desta, pois pode haver uma doença concomitante causando proteinúria de origem renal.

A hematúria é frequentemente relatada como uma causa de proteinúria pós – renal. No entanto, sua importância vem sendo superestimada. Apesar do sangue conter proteínas, deve haver considerável contaminação para que ele cause proteinúria significativa. Como regra geral, se a urina não está com alteração marcante de cor, a mensuração protéica não será alterada.

4 AVALIAÇÃO SEMI - QUANTITATIVA DA PROTEINÚRIA

A proteinúria pode ser rotineiramente detectada utilizando testes de triagem semiquantitativos, como o teste de fita colorimétrico e o teste turbidimétrico com o ácido sulfossalicílico (ASS), sendo o primeiro mais comum que o segundo (GRAUER, 2007).

4.1 Teste de Fita Colorimétrico

O teste de fita colorimétrico é um método de baixo custo e de fácil utilização, podendo inclusive, ser realizado em clínicas veterinárias (GRAUER, 2007; SYME, 2009). A fita apresenta maior sensibilidade para albumina do que para outras proteínas (SYME, 2009). Contudo, é considerado um teste com baixa sensibilidade e especificidade. Resultados falso – negativos podem ocorrer se houver baixa concentração de albumina na urina ou se a urina estiver diluída ou ácida. Resultados falso – positivos podem acontecer se a urina estiver alcalina ou muito concentrada, se houver sedimento ativo (piúria, hematúria ou bacteriúria) ou se a urina ficar muito tempo em contato com a fita. Resultados falso – positivos ocorrem com maior frequência em gatos do que em cães (GRAUER, 2007).

Resultados não confiáveis podem ocorrer porque o teste não leva em consideração a concentração urinária. Desta forma, um resultado positivo é mais confiável se a gravidade urinária específica for baixa. De qualquer forma, se o resultado for 1+, o que ocorre na maioria dos casos, é impossível determinar se o paciente é realmente proteinúrico ou não. Além disso, o teste identifica apenas proteinúria grave (SYME, 2009).

Devido às razões anteriormente citadas, são muitas as limitações no uso do teste de fita colorimétrico para triagem em gatos (SYME, 2009).

4.2 Teste Turbidimétrico com Ácido Sulfossalicílico

O teste turbidimétrico com ASS geralmente é realizado apenas em laboratórios comerciais e em universidades (SYME, 2009).

O teste implica na mistura de quantidades iguais de urina sobrenadante com ASS de 3% - 5% em um tubo de ensaio (GRAUER, 2007). A turbidez resulta da precipitação de proteínas e a classificação é feita numa escala de turbidez que vai de zero a quatro.

Além da albumina, o teste consegue detectar globulinas e proteínas de *Bence – Jones*. Resultados falso-positivos podem ocorrer se a urina apresenta agentes de contraste radiográficos, penicilinas ou cefalosporinas. Resultados falso-negativos são menos comuns do que no teste de fita anteriormente citado, devido à alta sensibilidade do SSA a proteínas. Devido à baixa especificidade apresentada pelo teste de fita colorimétrico, pode-se fazer a confirmação de um teste positivo usando o teste turbidimétrico com ASS.

A proteinúria detectada a partir dos testes de triagem deve ser interpretada levando em consideração a gravidade específica da urina e o sedimento urinário. Assim, uma urina hiperestenúrica com 1+ de proteína no teste de fita de urina, tem este resultado atribuído à sua concentração urinária e não a uma proteinúria anormal. Além disso, um resultado positivo no teste de fita de urina em que haja presença de hematúria ou piúria pode ser atribuído à hemorragia ou inflamação do trato urinário. A interpretação da turbidez do ASS e da cor do teste de fita colorimétrico é subjetiva, podendo diferir entre laboratórios e entre indivíduos (GRAUER, 2010).

5 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA PROTEINÚRIA

5.1 Mensuração da Proteína Excretada na Urina durante 24 horas

A coleta de toda a urina excretada durante 24 horas é o método de eleição para a mensuração da proteinúria (ADAMS *et al.*, 1992). Este método é utilizado na medicina humana, mas devido ao desconforto causado ao animal e à sua pouca praticidade, é utilizado com pouca frequência na medicina veterinária. Foi realizado um estudo comparando a mensuração da proteinúria através da proteína excretada na urina durante 24 horas com a relação proteína – creatinina urinária (RPCU) em gatos clinicamente normais e em gatos com falência renal crônica induzida cirurgicamente (ADAMS *et al.*, 1992). Houve alta correlação entre os dois métodos. Portanto, segundo Adams *et al.* (1992), os valores obtidos a partir da RPCU são válidos para estimar a perda proteica em 24 horas, tanto em gatos clinicamente saudáveis como em gatos com falência renal crônica.

5.2 Relação Proteína – Creatinina Urinária

Como foi citado anteriormente, a quantidade de proteína perdida na urina em 24 horas pode ser quantificada através da RPCU sem haver interferência da concentração urinária (MCGROTTY, 2008). A concentração urinária de creatinina é proporcional à concentração total de soluto na urina. Logo, quando a taxa de creatinina excretada na urina é comparada com a quantidade de proteína urinária, a quantidade de proteína perdida pode ser quantificada sem a interferência do volume urinário (FINCO, 1995).

Costumava-se considerar gatos com $RPCU > 1,0$ como proteinúricos. Atualmente, gatos com $RPCU > 0,4$ são considerados proteinúricos e até mesmo pacientes com $RPCU > 0,2$ devem ser monitorados (LEES *et al.*, 2005), pois mesmo valores baixos como 0,2 podem ser clinicamente relevantes (KING *et al.*, 2007). A Tabela 1 apresenta a classificação atual de proteinúria de acordo com a quantificação da RPCU.

Tabela 1- Classificação da proteinúria de acordo com os resultados da relação proteína - creatinina urinária em gatos.

Classificação	Relação proteína – creatinina urinária
Não proteinúricos	< 0,2
Suspeitos	0,2 – 0,4
Proteinúricos	> 0,4

Fonte: LESS *et al.*, 2005.

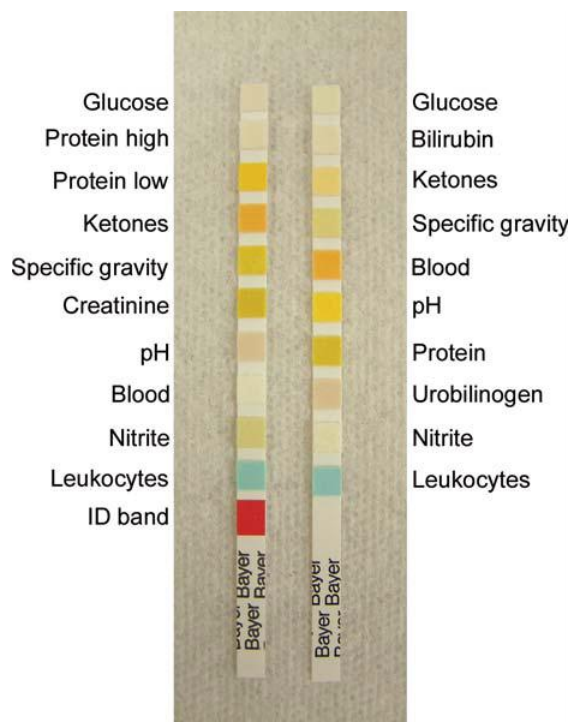
Segundo Vaden *et al.* (2004) o melhor método de cálculo da RPCU é baseado no método bioquímico quantitativo de determinação da proteína e creatinina urinárias. Porém, este método não está disponível em todos os laboratórios, tem custo elevado e é de difícil realização. No método quantitativo bioquímico, a concentração da proteína urinária é determinada pela ligação seletiva de corantes reagentes, a qual é mensurada por um analisador automático de química clínica (Cobas Mira-S[®], Roche Diagnósticos, Indianápolis, IN, EUA) (WELLES *et al.*, 2006.). A concentração quantitativa da creatinina é determinada pela reação da creatinina (Creatinine reagente[®], Boehringer Mannheim Corporation, Indianápolis, IN, EUA) em um analisador automático de química clínica (Hitachi 911[®], Boehringer Mannheim Corporation, Indianápolis, IN, EUA).

A *Multistix PRO*[®] (Multistix PRO[®], Bayer Corporation, Elkhart, IN, EUA) que mensura a proteína urinária, a creatinina urinária e a RPCU através de uma fita reagente, vem sendo utilizada na medicina humana. Este teste de fita pode ser empregado na rotina clínica da medicina veterinária para a mensuração da RPCU, devido à sua praticidade (WELLES *et al.*, 2006). A Figura 1 possibilita observar as diferenças entre as fitas reagentes *Multistix PRO*[®] e *Multistix 10*[®]. A fita reagente *Multistix 10*[®] é utilizada para urinálise.

Com a fita reagente *Multistix PRO*[®], uma única quantidade de proteína é obtida através da combinação de dois reagentes. O reagente de baixa concentração proteica detecta a concentração de albumina entre 8 – 30 mg/dL e é determinado pela ligação da sulfaneftaleína a um pH constante, levando ao desenvolvimento da cor azul. Quando a concentração proteica é inferior à detecção do reagente de baixa concentração proteica, nenhuma cor se forma. Quando a concentração proteica é superior a 30 mg/dL, há

alteração de cor nas áreas de baixa e alta concentração proteica. A determinação da concentração de creatinina é realizada através da atividade de catálise da peroxidase sobre a creatinina.

Figura 1 - Fitas reagentes de urinálise, *Multistix PRO*[®] (esquerda) e *Multistix 10*[®] (direita). A primeira mensura a proteína urinária, a creatinina urinária e a RPCU.



Fonte: WELLES *et al.*, 2006.

A fita pode ser lida pelo analisador *Clinitek 50*[®] (*Clinitek 50*[®], Bayer, Indianápolis, IN, EUA) (Figura 2), a fim de evitar erros de resultado devido à inabilidade de percepção humana em reconhecer pequenas variações de cor. Este aparelho usa a espectrofotometria para avaliar as diferenças de cor nas fitas de urina e imprime os resultados da análise urinária (Figura 3). O *Clinitek 50*[®] calcula automaticamente o valor da RPCU em mg de proteína por g de creatinina, os valores são considerados normais quando inferiores a 150 mg de proteína/g de creatinina, normais diluídos quando a proteína está abaixo dos valores de detecção e a concentração de creatinina é 10 mg/dL e anormais quando as concentrações de proteína são superiores a 150 mg/g de creatinina.

Figura 2 - Analisador *Clinitek 50*[®], utilizado para leitura das fitas reagentes *Multistix PRO*[®].



Fonte: WELLES *et al.*, 2006.

Figura 3 - Exemplo da impressão obtida pelo analisador *Clinitek 50*[®] a partir da leitura da fita reagente *Multistix PRO*[®], ilustrando a análise de RPCU.

```

CLARITY: -----
COLOR: YELLOW

MULTISTIX PRO 10LS

GLU  NEGATIVE
KET  NEGATIVE
SG   1.010
BLO  SMALL
pH   7.0
NIT  NEGATIVE
LEU  NEGATIVE
PRO  300 mg/dL
CRE  100 mg/dL
P:C  >500 mg/g
      ABNORMAL
  
```

Fonte: WELLES *et al.*, 2006.

Um estudo determinou as concentrações urinárias de proteína e creatinina obtidas pela fita reagente *Multistix PRO*[®] analisadas pelo *Clinitek 50*[®] e comparou com os resultados obtidos com a análise bioquímica quantitativa. A concentração quantitativa de proteína urinária obteve correlação significativa com a concentração proteica mensurada pela *Multistix PRO*[®]. A concentração quantitativa de creatinina também apresentou correlação significativa com a da *Multistix PRO*[®]. A RPCU obtida a partir do método quantitativo não teve correlação significativa com os resultados calculados manualmente nem com os calculados pelo *Clinitek 50*[®] a partir da *Multistix PRO*[®]. Considerando o método quantitativo bioquímico como o padrão-ouro para a mensuração da RPCU, a especificidade e sensibilidade da RPCU calculada pelo *Clinitek 50*[®] e manualmente, foram respectivamente 34%, 100%, 24,4% e 50%. Portanto, a RPCU obtida a partir da *Multistix PRO*[®] e calculada manualmente não é uma alternativa para o diagnóstico de proteinúria em gatos (WELLES *et al.*, 2006).

6 MICROALBUMINÚRIA

Entende-se por microalbuminúria (MA) a presença de pequena quantidade de albumina (1-30 mg/dL) presente na urina (LANGSTON, 2004).

A MA pode ocorrer sem que haja envolvimento primário dos rins, como em doenças inflamatórias (inflamação intestinal), neoplasias, esclerose sistêmica, anemia falciforme, espondilite anquilosante, acidente vascular cerebral agudo, pancreatite aguda e infarto do miocárdio. Pessoas em estado crítico têm 69% de prevalência de MA, sendo esta considerada um indicador de mortalidade por marcar a gravidade da doença (THOREVSKA *et al.*, 2003). Além disso, em pacientes humanos diabéticos, a presença de MA é um forte indicador de nefropatia incipiente. Desta forma, sabe-se que em humanos, o controle da glicemia pode parar a progressão da proteinúria e da azotemia (LANGSTON, 2004).

Em gatos, a MA vem sendo associada com doenças dentárias, colangiohepatite, doença inflamatória intestinal, doenças imunomediadas, peritonite infecciosa felina, infecção pelo vírus da imunodeficiência felina, infecção pelo vírus da leucemia viral felina, dirofilariose, *diabetes mellitus*, hipertensão, hipertireoidismo e neoplasia (WISNEWSKI *et al.*, 2003).

A hipertensão também está associada com a MA em gatos. Em um modelo de indução cirúrgica de falência renal crônica, houve correlação significativa entre a MA e o aumento da pressão sanguínea (MATHUR *et al.*, 2002).

6.1 Mensuração da Microalbuminúria

Em humanos, há evidências que sugerem que mesmo pequenos aumentos da excreção urinária de albumina refletem dano renal não detectável pela RPCU e que mesmo estes pequenos aumentos, já poderiam ser considerados como marcadores negativos de prognóstico (KASHIF *et al.*, 2003; VENKAT, 2004). Por esta razão, o monitoramento da MA é interessante para intervir em estágios iniciais de doença renal (MARDELL, 2006). No entanto, ainda não está bem estabelecido qual é o seu valor de normalidade para gatos (LANGSTON, 2004).

O *Feline E.R.D.– HealthScreen Test*[®] (Heska Corporation, Fort Collins, CO, EUA) foi desenvolvido para mensurar a MA em gatos, a partir da técnica de ELISA (LANGSTON, 2004). Para realizá-lo é necessário coletar no mínimo dois mililitros de

urina e avaliar sua gravidade específica (MARDELL & SPARKES, 2006). A urina é diluída em um padrão de gravidade específica entre 1,010 e 1,020. Caso a urina esteja com gravidade específica inferior a 1,020, a amostra não é diluída. A interpretação do resultado é feita através da comparação entre duas bandas coloridas que se formam na janela do dispositivo de teste (Figura 4). Esta leitura corresponde à mensuração do grau de MA: banda inferior mais forte que a superior, resultado negativo; bandas de intensidade iguais, resultado fraco positivo; banda superior fracamente mais forte que a banda inferior, resultado positivo moderado; banda superior acentuadamente mais forte do que a banda inferior, resultado altamente positivo; banda inferior ausente ou muito fraca, resultado extremamente positivo. O resultado negativo significa ausência de MA detectável. O limite inferior para detecção é de 1,0 mg/dL ou 10,0 µg/dL. No entanto, não são dados valores de MA correspondentes às leituras consideradas como baixa, moderada, alta e extremamente positivas. Esta é uma séria limitação do teste, comprometendo a avaliação da sua acurácia e da sua precisão.

O *E.R.D. – HealthScreen Test*[®], é um teste rápido e fácil de ser realizado. Porém, sua interpretação requer uma avaliação subjetiva entre a intensidade de cor entre as duas bandas, tornando difícil incluir os resultados nas categorias previamente determinadas. Além disso, pode haver variação na largura das bandas e a intensidade da cor pode variar ao longo do comprimento da mesma. Em um estudo em que as todas as amostras foram lidas por duas pessoas, houve poucas discordâncias entre os leitores. Contudo, quando houve discordância entre as leituras, os resultados entre ambos foram discrepantes (MARDELL & SPARKES, 2006).

Segundo Mardell & Sparkes (2006), outra preocupação quanto à leitura são as diferenças sutis entre as instruções dadas na bula e no cartão de referência rápida fornecido pelo *kit*. Enquanto o primeiro diz que um resultado deve ser considerado extremamente positivo se a banda inferior é muito fraca ou ausente, o segundo diz que este mesmo resultado deve ser considerado quando a banda superior é muito escura e a inferior ausente.

Figura 4 - Aparência do teste comercial ELISA de mensuração de microalbuminúria para felinos. A diferença de cor entre as duas bandas (setas) é utilizada para determinar a quantidade de albumina presente.



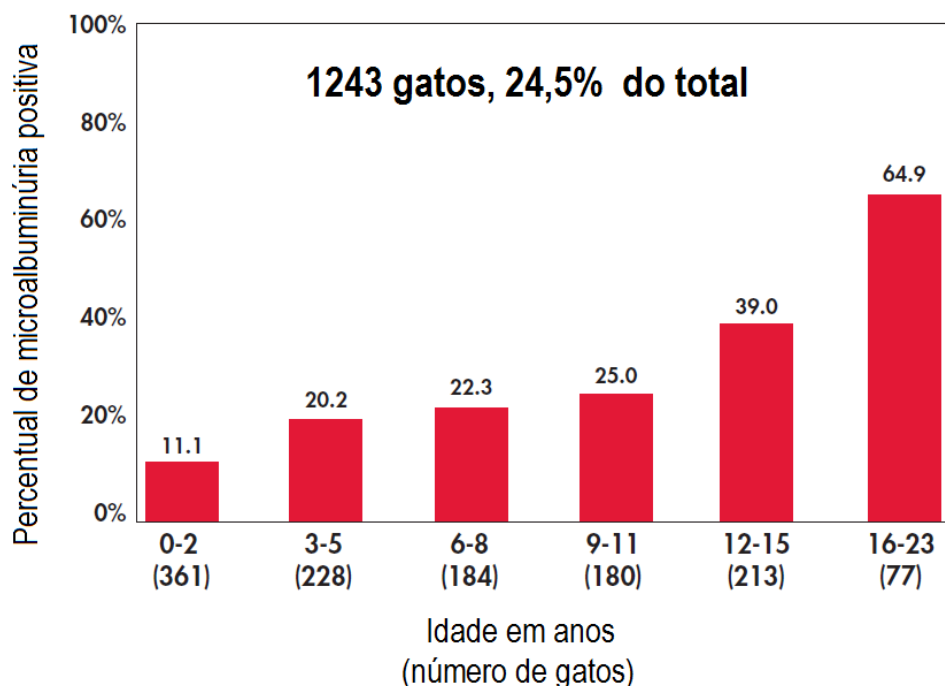
Fonte: MARDELL; SPARKES, 2006.

6.2 Prevalência da Microalbuminúria em Gatos

Um estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a MA em uma população de gatos e relacioná-la com a idade e saúde dos animais (WISNEWSKI *et al.*, 2003). Todas as amostras foram analisadas utilizando o *E.R.D. – HealthScreen Test*[®]. De um total de 1.243 amostras enviadas, 24,5% deram resultado positivo no teste. A média de idade de animais avaliados foi sete anos, mas o estudo incluiu desde animais com menos de um ano de idade até 23 anos. Para a análise estatística, as idades foram arredondadas para anos completos e agrupados de acordo com a sua idade em: menor de três anos, de três a cinco anos, de seis a oito anos, de nove a 12 anos, de 12 a 15 anos e de 16 a 23 anos. Foi encontrada relação significativa entre a idade e o aumento de resultados positivos, na qual a relação é uma função logarítmica entre prevalência e o aumento da idade. A prevalência de MA nos grupos de diferentes idades foi: 11,1% em gatos menores de três anos de idade, 20,2% em gatos de três a cinco anos, 22,3% em gatos de seis a oito anos,

25% em gatos de nove a 12 anos, 39% em gatos de 12 a 15 anos e 64,5% em gatos de 16 a 23 anos (Figura 5).

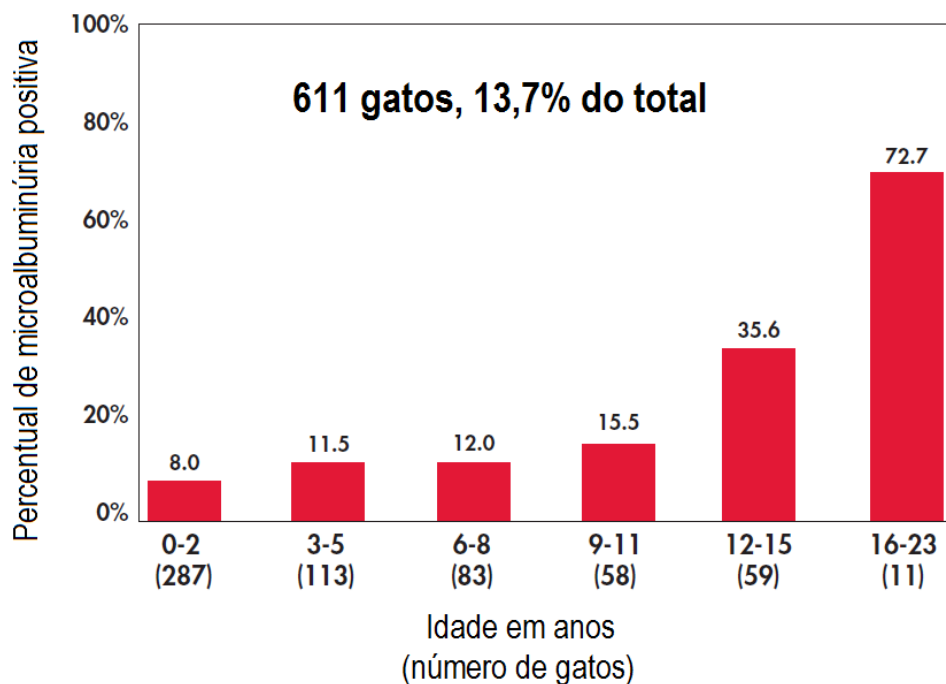
Figura 5 - Prevalência da microalbuminúria positiva de acordo com a idade em gatos



Fonte: WISNEWSKI *et al.*, 2003.

Dos 1.243 gatos do estudo, 611 foram ao veterinário para castração ou exames de rotina e nenhum histórico de doença foi relatado. A média de idade desta população foi inferior a cinco anos. Das 611 amostras de gatos aparentemente saudáveis, 13,4% obtiveram resultado positivo no teste. A prevalência de MA nos diferentes grupos de gatos saudáveis foi: 8% em gatos com menos de três anos de idade, 11,5% em gatos de três a cinco anos, 12% em gatos de seis a oito anos, 15,5% em gatos de nove a 12 anos, 35,6% em gatos 12 a 15 anos e 72,7% em gatos de 16 a 23 anos (Figura 6). Foi encontrada relação entre o aumento da idade e os resultados positivos em animais aparentemente normais.

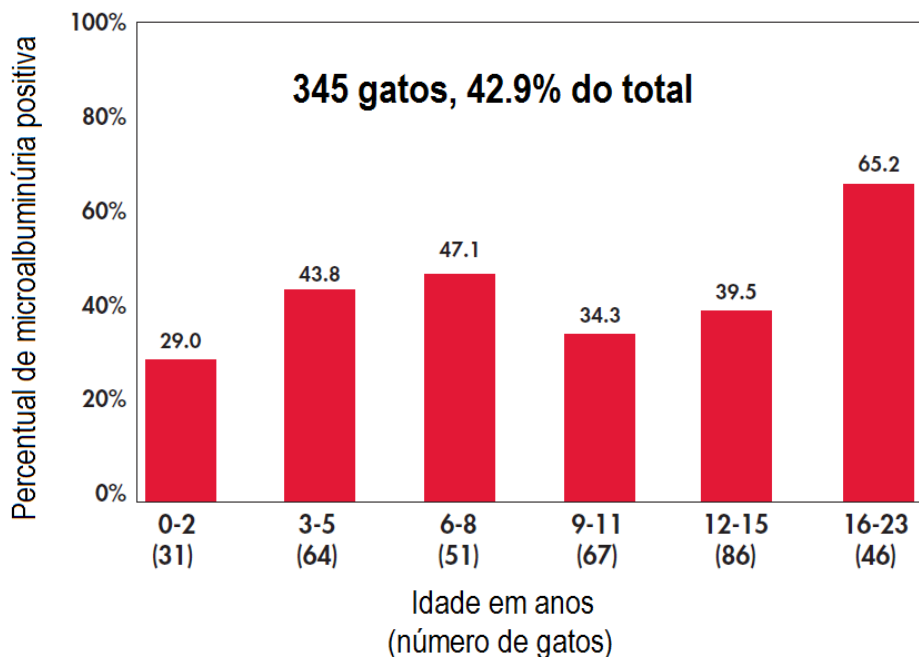
Figura 6 - Prevalência da microalbuminúria positiva associada com a idade em animais saudáveis.



Fonte: WISNEWSKI *et al.*, 2003.

Dos 1.243 gatos, 345 foram ao veterinário por apresentar algum problema de saúde. A média de idade desta população foi nove anos e meio de idade. Das 345 amostras, 42,5% foram positivas. A prevalência de MA nos diferentes grupos de gatos doentes foi: 29% em gatos com idade inferior a três anos, 43,8% em gatos com três a cinco anos, 47,1% em gatos de seis a oito anos, 34,3% em gatos com nove a 12 anos, 39,5% em gatos de 12 a 15 anos e 65,2% em gatos de 16 a 23 anos (Figura 7).

Figura 7 - Prevalência da microalbuminúria positiva de acordo com a idade em animais com problemas de saúde.



Fonte: WISNEWSKI *et al.*, 2003.

De acordo com o resultado dos estudos, os valores de MA em gatos aparentemente saudáveis de todas as idades dão ênfase à importância da utilização do teste na rotina clínica para determinar causas subjacentes de dano renal. Em gatos com problemas de saúde já detectados, o teste deve ser realizado periodicamente com o objetivo de avaliar os rins e instituir seu tratamento de forma mais adequada. O animal com resultado positivo deve ser reavaliado para verificar se a MA está estável, aumentando ou diminuindo.

6.3 Comparação com a Relação Proteína – Creatinina Urinária

Quando os resultados da RPCU foram comparados com a MA, através do *ERD – HealthScreen Test*[®], os resultados mostraram associação moderada. Como a MA tem maior sensibilidade do que a RPCU, espera-se que em alguns casos a MA terá resultados positivos, enquanto a RPCU não. Isto pode ocorrer, principalmente, em pacientes com doença glomerular leve ou em estágios iniciais. Neste estudo, 13 de 87 gatos (15%) apresentaram resultados positivos na MA, mas foram considerados não

proteinúricos de acordo com a RPCU. Isto pode ser justificado pelos problemas de confiabilidade da leitura da MA, mas também pelo método de coleta de urina ter sido feito por cistocentese (MARDELL & SPARKES, 2006). A cistocentese induz a contaminação da mostra com sangue, o que não influencia significativamente os resultados da RPCU (VADEN *et al.*, 2004). Não se sabe se o mesmo é verdade para a MA (MARDELL & SPARKES, 2006).

Tabela 2 - Comparação entre os métodos de mensuração da proteína urinária.

	Proteína mensurada	Limite de detecção	FN ^a	FP ^b
Semi - quantitativos				
Teste de fita colorimétrico	Principalmente albumina, menor sensibilidade para as demais	15 – 30 mg/dL	Urina diluída, outras proteínas que não a albumina	Urina altamente concentrada, alcalinúria extrema, sais de amônio, clorexidine
Teste turbidimétrico com ASS	Todas as proteínas	5 – 10 mg/ dL	Urina diluída ou alcalina	Urina turva, agentes de contraste radiográfico, alguns antibióticos, precipitação de cristais
<i>E.R.D – HealthScreen Test</i>	Albumina	1 mg/ dL	Outras proteínas que não a albumina.	100% de especificidade
Quantitativos				
Proteína – creatinina urinária	Todas as proteínas	5 mg/ dL	Depende da metodologia	Depende da metodologia
Coleta de urina em 24 horas	Todas as proteínas	5 mg/ dL	Depende da metodologia	Depende da metodologia

Fonte: Adaptado de NABITY, 2011.

a- FN: Falso – negativo; b- FP: Falso – positivo.

7 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA PROTEINÚRIA

A avaliação qualitativa da proteinúria se refere à identificação de proteínas específicas ou de padrões proteicos (NABITY, 2011) e pode ser realizada através de eletroforese (KASHIF *et al.*, 2003). Estas avaliações podem ajudar a determinar se o animal está com uma doença tubular ou glomerular (NABITY, 2011).

A proteinúria glomerular se refere à presença de proteínas de peso molecular intermediário (de aproximadamente 60 a 90 kD, como a albumina) e grande (superior a 100 kD, como a imunoglobulina G), devido ao comprometimento da barreira de filtração (NABITY, 2011).

A proteinúria tubular se refere à predominância de proteínas de baixo peso molecular, inferior a 60 kD (ZINI *et al.*, 2004). Estas proteínas têm como principais fontes o dano de células tubulares ou o plasma. As proteínas que tem o plasma como fonte, aparecem na urina secundariamente à sobrecarga e/ ou à redução da reabsorção tubular. Muitas proteínas tubulares têm se mostrados promissoras para a detecção e monitoramento da doença renal aguda e crônica em gatos, como a gama glutamil transferase e N – acetil – beta – D – glucosaminidase, de origem dos túbulos proximais, e a proteína de ligação ao retinol, de origem plasmática (NABITY, 2011).

Segundo KASHIF *et al.* (2003), a eletroforese deve ser indicada caso haja suspeita de mieloma múltiplo ou haja discrepância entre os resultados do teste de fita colorimétrico e o teste de fita turbidimétrico.

8 RELEVÂNCIA DA PROTEINÚRIA E DA MICROALBUMINÚRIA

Costumava-se considerar que somente a proteinúria moderada tinha relevância clínica. No entanto, estudos recentes mostram que até mesmo a proteinúria leve tem resultados significantes para o prognóstico do animal (SYME, 2009).

8.1 Gatos azotêmicos

Há três estudos que mostram que a proteinúria tem valor preditivo para a sobrevivência de gatos azotêmicos. Um dos estudos incluiu 136 gatos com função renal variável, entre os quais alguns eram hipertensos (SYME, 2006). A razão de risco para morte foi de 2,9 para animais com RPCU de 0,2 – 0,4 e 4, quando a RPCU era superior a 0,4. O grupo controle, RPCU inferior a 0,2, mostrou também ter o prognóstico relacionado com o grau de proteinúria, anteriormente considerado insignificante (SYME, 2009). Esta relação inversa entre os valores da RPCU e sobrevivência também foi verificada por KING *et al.* (2007), em um estudo que avaliou os efeitos da terapia de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) sobre a proteinúria. Além disso, em gatos diagnosticados com falência renal crônica, a RPCU foi consideravelmente superior naqueles animais que tiveram menor sobrevida após o diagnóstico (KUWAHARA *et al.*, 2006).

8.2 Gatos não azotêmicos

A proteinúria também mostrou ter valor prognóstico em dois estudos envolvendo gatos não azotêmicos. Um dos estudos incluiu 61 gatos, aparentemente saudáveis, submetidos ao exame físico e avaliados retrospectivamente quanto à RPCU. Os resultados demonstraram que a proteinúria foi diretamente relacionada com a redução da sobrevivência. A média da RPCU dos gatos que morreram antes do término do estudo foi 0,3 e dos gatos que sobreviveram até o término do mesmo foi 0,11 (WALKER, 2004). O outro estudo foi realizado com gatos geriátricos, não azotêmicos e aparentemente saudáveis. O objetivo foi avaliar se a proteinúria é um preditivo para o desenvolvimento de azotemia. Neste estudo, 68 gatos foram acompanhados por mais de um ano e 34% desenvolveram azotemia. A média da RPCU dos animais que

desenvolveram azotemia foi 0,25, enquanto a média dos que não desenvolveram foi de 0,16 (JEPSON *et al.*, 2007).

8.3 Gatos hipertiroideos

O hipertireoidismo é a doença endócrina mais frequentemente diagnosticada em gatos (BROUSSARD *et al.*, 1995). Esta doença pode mascarar a doença renal, pois o aumento dos hormônios tireoidianos leva ao aumento do débito cardíaco, que por sua vez, reduz a resistência vascular periférica aumentando a taxa de filtração glomerular e mantendo os níveis de creatinina dentro dos valores de referência (LANGSTON & REINE, 2006). No entanto, esta hiperfiltração pode levar à proteinúria (SYME & ELLIOTT, 2011). Por esta razão, aproximadamente dois terços dos humanos hipertiroideos têm a RPCU reduzida quando a hipertensão é tratada e retorna aos valores normais (FORD *et al.*, 1989). Resultados semelhantes têm sido vistos em gatos (SYME & ELLIOTT, 2001).

Aproximadamente 60% da pressão de perfusão renal é transmitida ao capilar glomerular em um gato saudável. Desta forma, a hipertensão sistêmica pode levar à hipertensão glomerular, que comprovadamente contribui para a esclerose glomerular e à progressão da doença renal em ratos (BROWN, 1993). Portanto, a hipertensão causada pelo hipertireoidismo pode causar danos aos rins. Contudo, ainda não está claro se o tratamento da proteinúria e da hipertensão reduzem a progressão das doenças renais em gatos (LANGSTON & REINE, 2006). Da mesma forma que ainda não está bem elucidada a relevância da proteinúria no prognóstico do gato hipertiroideo (SYME & ELLIOTT, 2011).

8.4 Gatos hipertensos

A hipertensão sistêmica é definida como o aumento sistêmico da pressão sanguínea. No entanto, alguns tecidos e órgãos, como os rins, têm a capacidade de regular a sua própria pressão. Esta autorregulação resulta da combinação da resposta intrínseca miogênica e a da contração da musculatura da parede dos vasos (teoria da autorregulação miogênica) e da concentração local de substâncias vasodilatadoras que se acumulam em áreas metabolicamente ativas (teoria da autorregulação metabólica).

Desta forma, a autorregulação mantém o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular mesmo que haja variação na pressão sistêmica. Contudo, a hipertensão pode superar a capacidade de autorregulação levando à hipertensão glomerular. A hipertensão glomerular pode causar dano à capacidade seletiva natural da barreira de filtração, aumentando a passagem de proteínas dos capilares glomerulares para o filtrado glomerular nos túbulos proximais. Estudos experimentais sugerem que o aumento da absorção de proteínas nas células dos túbulos proximais pode estimular a produção de mediadores inflamatórios e de citocinas, exacerbando a nefrite intersticial e a progressão da doença renal crônica (JEPSON, 2011).

Em um estudo, foram avaliados 141 gatos com hipertensão arterial sistólica. Todos os animais foram tratados com amlodipina com o objetivo de manter a pressão arterial sistólica inferior a 160 mmHg. Quando a hipertensão foi diagnosticada, 25% estavam azotêmicos. O objetivo do estudo foi avaliar a proteinúria como um preditivo para a sobrevivência. A média de sobrevivência dos gatos que morreram ou foram eutanasiados durante o estudo foi 490 dias, 313 dias e 162 dias para gatos não proteinúricos (RPCU < 0,2), com proteinúria limítrofe (RPCU 0,2 – 0,4) e proteinúricos (>0,4), respectivamente (JEPSON *et al.*, 2007a).

Em teoria, a hipertensão glomerular e a proteinúria poderiam ser exacerbadas pelo tratamento com amlodipina, devido à dilatação causada na arteríola aferente levando à transmissão da hipertensão sistêmica aos capilares glomerulares. No entanto, se observa redução da proteinúria nos animais tratados com esta medicação, provavelmente devido à acentuada redução da pressão sanguínea (aproximadamente 50 mmHg) causada pelo início do tratamento com amlodipina (SYME *et al.*, 2006). Em gatos hipertensos, a proteinúria mensurada antes da introdução terapêutica com agentes anti – hipertensivos é um preditivo para a sua sobrevivência (JEPSON *et al.*, 2007).

8.5 Gatos diabéticos

A nefropatia diabética (ND) é definida como uma síndrome clínica caracterizada por albuminúria persistente (> 300-500 mg/ dL) (GROSS *et al.*, 2005; DE JONG, 2006) e por redução da TFG em pacientes com *Diabetes mellitus*. Em humanos, a ND acomete aproximadamente 40% dos pacientes com *Diabetes mellitus* (GROSS *et al.*, 2005). Embora haja evidências histológicas de ND em gatos, não há relatos de manifestações clínicas da doença nesta espécie (NAKAYAMA *et al.*, 1990). Além

disso, a incidência de DRC em gatos com *Diabetes mellitus* é semelhante à população felina em geral (KRAUS *et al.*, 1997).

Um estudo foi realizado com o objetivo investigar a associação entre MA e *Diabetes mellitus* em gatos. Neste estudo, a prevalência de MA em gatos diabéticos foi 70%, enquanto no grupo controle foi 39%. A maior prevalência de MA no grupo de animais doentes pode estar relacionado a diferentes processos patológicos, ao aumento da gravidade da doença e à idade avançada dos animais deste grupo. No grupo de animais diabéticos, 75% tiveram a RPCU > 0,4, já no grupo controle apenas 18% apresentaram valores superiores a 0,4. Apesar deste estudo revelar que gatos diabéticos têm maior prevalência de MA e RPCU do que o grupo controle, mais estudos são necessários para avaliar se a presença e/ ou a gravidade de proteinúria são indicativos negativos para a estabilização da glicemia, e se a utilização de inibidores da ECA em gatos diabéticos não azotêmicos com MA persistente poderia trazer benefícios aos animais (AL – GHAZLAT *et al.*, 2011).

8.6 Outras Condições

A MA é mais comumente relatada em gatos doentes do que em saudáveis (LANGSTON, 2004). Doenças infecciosas e inflamatórias podem causar MA, mas, ao contrário do que ocorre em cães, doenças neoplásicas não causam MA com frequência em gatos (WHITTEMORE *et al.*, 2007).

A prevalência de proteinúria, avaliada através da mensuração RPCU em gatos com doenças sistêmicas, vem sendo discordante em vários estudos. Em um estudo, 34 de 100 gatos doentes apresentaram RPCU > 0,5 (MARDELL & SPARKES, 2006), enquanto em outro estudo, nenhum dos 284 gatos apresentou valores de RPCU > 0,4 (WHITTEMORE *et al.*, 2007). Porém, há evidências de que gatos aparentemente saudáveis podem apresentar valores aumentados da RPCU, e de que isto, por sua vez, possa estar relacionado com o aumento de mortalidade (SYME, 2009).

9 MARCADOR OU MEDIADOR

Embora os estudos anteriormente citados mostrem a importância da proteinúria como um indicador de prognóstico para o gato, ainda não está claro se esta é apenas um marcador ou se é também um mediador do processo (SYME, 2009). Gatos com proteinúria têm grande possibilidade de apresentar alguma doença glomerular, a qual tem progressão mais rápida do que as doenças tubulares (SYME & ELLIOTT, 2011), representando, portanto, um prognóstico desfavorável (SYME, 2009). No entanto, ainda não há certeza de que o aumento na mortalidade esteja completamente relacionado com a doença renal: humanos proteinúricos têm alto risco de morrer por doenças cardiovasculares em decorrência da falência renal (BASI *et al.*, 2008).

A associação existente entre a proteinúria e a redução da sobrevida de gatos azotêmicos e/ ou hipertensos e, sobretudo, o desenvolvimento de azotemia em gatos geriátricos proteinúricos aparentemente saudáveis, é um indicativo de que a proteinúria causa injúria direta aos rins (BENIGNI & REMUZZI, 2001). A proteinúria urinária pode provocar efeitos pró – inflamatórios e pró – fibróticos que podem contribuir diretamente com danos tubulointersticiais. A proteinúria pode agir como mediador dessa injúria através da ativação de fatores de transcrição e através da regulação de vários genes pró – inflamatórios e pró – fibróticos (ABBATE *et al.*, 2006). Além disso, a proteinúria também é associada com a diferenciação de células epiteliais tubulares em miofibroblastos. Acredita-se que esta seja uma etapa crucial para a fibrose renal. Isto é mediado, em parte, pelas ações do fator de transformação do crescimento beta (TGF – β). O TGF – β também promove a síntese de matriz extracelular, a qual é considerada a chave para promover a fibrose (OKUDA *et al.*, 1990). Outros marcadores de dano renal, em resposta à proteinúria, incluem peptídeos vasoconstritores (endotelina – 1) e proteínas quimiotáticas de monócitos – 1, que atraem macrófagos e monócitos. Esses mecanismos em que a proteinúria leva a injúria renal são multifatoriais e envolvem complexas interações entre numerosas formas de dano celular (SYME & ELLIOTT, 2011).

Um estudo utilizou modelos de cultura celular, no qual as células dos túbulos proximais foram expostas a altas concentrações de albumina e transferrina, ultrapassando a capacidade de filtração celular protéica. Com isso, houve a liberação de citocininas inflamatórias e pró - fibróticas (BENIGNI & REMUZZI, 2001). A expressão e secreção destes mediadores também foram demonstradas *in vivo*. Além disso,

intervenções que reduziram a proteinúria causaram redução de inflamação e fibrose (DONADELLI *et al.*, 2000). No entanto, segundo alguns autores, as proteínas não causam dano direto às células epiteliais tubulares. Eles afirmam que as moléculas que se ligam as proteínas, como os ácidos graxos livres, são as responsáveis pelos danos (THOMAS *et al.*, 2002). Além disso, a injúria pode ser mediada por moléculas de tamanho similar ou inferior ao da albumina e, que, portanto, conseguem passar através da barreira glomerular em locais onde a proteinúria ocorre. Citocinas circulantes e fatores de crescimento podem chegar às células tubulares através desta rota (NANGAKU *et al.*, 2002).

10 TRATAMENTO DA PROTEINÚRIA

Em muitos casos, a redução da proteinúria está diretamente ligada à redução da progressão da doença renal, por esta razão, o tratamento da proteinúria vem ganhando importância (SYME & ELLIOTT, 2011).

Muitos estudos em pacientes humanos indicaram que os tratamentos feitos com a inibição da ECA ou com bloqueadores de receptores da angiotensina II, podem ter resultados superiores a outros agentes anti – hipertensivos, devido à redução da excreção de proteínas na urina.

O benazepril, inibidor da ECA, reduz a pressão do capilar glomerular mesmo em gatos com poucos néfrons funcionais. Os efeitos anti – proteinúricos do benazepril foram demonstrados em casos clínicos de doença renal crônica de ocorrência natural (MIZUTAMI *et al.*, 2006). Porém, a eficácia que os inibidores da ECA mostraram ter para reduzir a proteinúria e para aumentar a sobrevivência dos gatos, pode não ser representativa para a maioria dos animais com doença renal crônica. Estes resultados podem ter sido observados porque os animais apresentavam grave proteinúria, azotemia moderada e foram acompanhados por um período prolongado (SYME & ELLIOTT, 2011). Além disso, sabe – se que a redução da proteinúria é superior naqueles pacientes com maior magnitude de excreção de proteína urinária anterior à instituição do tratamento (KING *et al.*, 2006).

Há muita preocupação quanto ao tratamento da hipertensão com bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, pois poderia exacerbar a hipertensão glomerular e a proteinúria devido à vasodilatação da arteríola aferente. No entanto, estudos feitos em gatos com hipertensão de ocorrência natural, mostraram que os animais tiveram proteinúria reduzida quando tratados com amlodipina (JEPSON *et al.*, 2007). Isto se deve, provavelmente à grande redução da pressão sanguínea sistêmica alcançada com a implementação do tratamento (SYME & ELLIOTT, 2011).

Outros tratamentos da proteinúria incluem antagonistas do receptor da endotelina, bloqueadores de canais de cálcio com seletividade para a arteríola eferente e dietoterapias. A suplementação com ácido eicosapentaenoico vem demonstrando redução da proteinúria e da progressão da doença renal crônica (BROWN *et al.*, 1998).

11 CONCLUSÃO

Os testes utilizados como triagem para detectar proteinúria em gatos apresentam várias limitações importantes. Além das muitas condições que podem levar a resultados falsos, a proteinúria só é detectada quando está em magnitude mais elevada, já representando, portanto, prognóstico desfavorável para o animal. No entanto, novos métodos de mensuração apresentam boa acurácia e conseguem detectar quantidades muito baixas de proteína na urina, precedendo o estabelecimento da azotemia e o aparecimento dos sinais clínicos. Desta maneira, a partir da identificação da proteinúria, é possível retardar a progressão da doença renal e prolongar, com boa qualidade, a vida do paciente.

Infelizmente, devido ao emprego de parâmetros tardios de diagnóstico das injúrias renais, muitas vezes o médico veterinário tem pouco a fazer pelo paciente ao diagnosticá-lo. Portanto, a mensuração da proteinúria persistente deve fazer parte da rotina de exames clínicos, inclusive de animais aparentemente hígidos, considerando as demais possibilidades patológicas ou fisiológicas que podem levar ao aumento da excreção proteica na urina.

REFERÊNCIAS

- ABBATE, M. How does proteinúria cause progressive renal damage? **Journal of the American Society of Nephrology**, v.17, n.11, p. 2974 – 2984, 2006.
- ADAMS, L. G. *et al.*, Correlation of urine protein/creatinine ratio and 24-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.6, n.1, p.36-40, 1992.
- AL – GHAZLAT *et al.* The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus. *Topics in Companion Animal Medicine*, v.26, n.5, p. 154-157, 2011.
- BASI, S. *et al.*, Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: A marker, treatment target, or innocent bystander? **Diabetes Care**, v. 31, p. 194 – 201, 2008.
- BARBER, P. Diagnosis and management of chronic renal failure in cats. **In Practice**, v. 25, n.6, p. 306-313, 2003.
- BENIGNI, A., REMUZZI, G. How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 37, n. 1, p. S21 – S24, 2001.
- BRENNER, B.M., LAWLER, E.V., MACKENZIE, H.S. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. **Kidney International**, v. 49, p. 1774-1777, 1996.
- BROUSSARD, J. D, PETERSON, M. E., FOX, P. R. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 - 1993. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.206, n.3, p.302-305, 1995.
- BROWN, S. A. Determinants of glomerular ultrafiltration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, p.970-975, 1993.
- BROWN, S. A., BROWN, C.A. Single – nephron adaptations to partial renal ablation in cats. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 269, n.5, p.R1002-R1008, 1995.
- BROWN, S.A. *et al.*, Beneficial effects of chronic administration of dietary [omega] – 3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. **Journal of and Clinical Medicine**, v.131, n.5, p.447-455, 1998.
- CHEW, D. J. *et al.*, Renal amyloidosis in related Abyssinian cats. **Journal of American Veterinary Association**, v. 181, p. 139-142, 1982.
- DE JONG, P. E., CURHAN, G. C. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. **Journal of American Society of Nephrology**, v. 17, n.8, p.2120-2126, 2006.

DONADELLI, A. *et al.*, Protein traffic activates NF – kB gene signaling and promotes MCP – 1 dependent interstitial inflammation. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 36, n.6, p. 1226 – 1241, 2009.

FINCO, D. R. *et al.*, Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.1, p.575-582, 1998.

FINCO, D. R. Urinary protein loss. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, R. (Eds) **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Baltimore: Lea and Febiger, 1995, p. 211 – 215.

FORD, H. C. *et al.* Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: Urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes. **Clinical Endocrinology**, v.30, n. 3, p.293-301, 1989.

GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, n.2, p. 283 – 295, 2007.

GRAUER, G. F. Why do you should worry about your patients with proteinuria. **Veterinary Medicine**. v.105, n, 12, 2010.

GREEN, A. S. *et al.*, Cats are able to adapt protein oxidation to protein intake provided their requirement for dietary protein is met. **Journal of Nutrition**, v.138, n.6, p.1053-1060, 2008.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, n.1, p.176-188, 2005.

HINES, B. L. *et al.*, Pancreatic pseudocyst associated with chronic-active necrotizing pancreatitis in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 32, n. 2 p. 147-152, 1996.

JACOB, F. *et al.*, Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, p. 393 – 400, 2005.

JEPSON, R.E., Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.1, p.25-34, 2011.

JEPSON, R. E. *et al.*, Proteinuria, albuminuria, creatinine concentration and urine specific gravity as prospective predictors for the development of azotemia in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 598, 2007.

JEPSON, R.E *et al.*, Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 402 – 409, 2007a.

KASHIF, W. *et al.*, Proteinuria: how to evaluate an important finding. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v.70, n.6, p.535-547, 2003.

KING, J. N. *et al.*, Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.5, p.1054-1064, 2006.

KING, J.N. *et al.* Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n.5, p. 906-916, 2007.

KRAUS, M. *et al.* Feline diabetes mellitus: a retrospective mortality study of 55 cats (1982–1994). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n.2, p. 107-111, 1997.

KUWAHARA, Y., OHBA, Y., KITO, K., KUWAHARA, N., KITAGAWA, H. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. **Journal of Small Animals Practice**, 2006, 47: 446 – 450.

LANGSTON, C. L., Microalbuminuria in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 4, p. 251-254, 2004.

LANGSTON, C.E, REINE, N. J. Hyperthyroidism and the kidney. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.21, n.1, p.17-21, 2006.

LESS, G. E. *et al.* Assessment and management of proteinuria in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 377 – 388, 2005.

LUND, E. M. *et al.* Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 1336 – 1341, 1999.

MACDOUGALL, D. F. *et al.*, Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. **Kidney International**, v.29, n.6, p.1144-1151, 1986.

MARDELL, E. J., SPARKES, A. H. Evaluation of commercial in – house test kit for the semi - quantitative assessment of microalbuminuria in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.8, p. 269 – 278, 2006.

MATHUR, S. *et al.* Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, n.5, p.833-839, 2002

MCGROTTY, Y., Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v. 30, p. 502 – 507, 2008.

MIZUTANI, H. *et al.*, Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.5, p.1074-1079, 2006.

MORRIS, J. G., ROGERS, R. G. Arginine: an essential amino acid for the cat. **Journal of Nutrition**, v. 108, n.12, p.1944-1953, 1978.

- NABITY, M. B. Urine protein and microalbuminuria. IN: BARTGES, J; POLZIN, D. (Eds) **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley – Blackwell, 2011. Cap.8, p.58-61.
- NAKAYAMA, H. *et al.* Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. **Nippon Juigaku Zasshi**, v. 52, p. 819–822, 1990.
- NANGAKU, M. *et al.*, C6 mediates chronic progression of tubulointerstitial damage rats with remnant kidney. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.13, n.4, p.928-936, 2002.
- NASH, A.S. *et al.*, Membranous nephropathy in the cat: a clinical and pathological study. **Veterinary Record**, v.105, n.4, p.71-77, 1979.
- OKUDA, S. *et al.*, Elevated expression of transforming growth factor – beta and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. Possible role in expansion of the mesangial extracellular matrix. **Journal of Clinical Investigation**, v.86, n.2, p.453-462, 1990.
- PATEL, R. T. *et al.*, Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, v.34, n.4, p.341-352, 2005.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p.15–30, 2011.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease. IN: BARTGES, J; POLZIN, D. (Eds) **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley – Blackwell, 2011. Cap.8, p.58-61.
- RIMBEIHA, W. K. *et al.*, A comprehensive study of Easter lily poisoning in cats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigations**, v.16, n.6, p.527-541, 2004.
- ROTTMAN, J. B. *et al.* Bone marrow hypoplasia in a cat treated with griseofulvin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.198, p. 429-431, 1991.
- SYME, H. M., ELLIOTT, J. Evaluation of proteinuria in hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 299, 2001.
- SYME, H. M., ELLIOT, J. Urinary protein excretion in cats with renal failure and/or hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, n.3, p.405, 2003.
- SYME, H.M., ELLIOT, J. Proteinuria and microalbuminuria. IN: BARTGES, J; POLZIN, D. (Eds) **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley – Blackwell, 2011. Cap.43, p. 410-414.
- SYME, H.M., ELLIOT, J. Comparison of urinary albumin excretion normalized by creatinine concentration or urine specific gravity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n.2, p. 240, 2005.

SYME, H.M. *et al.* Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinúria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n.3, p. 528-535, 2006.

SYME, H. M. Proteinuria in cats: prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.3, p.211-218, 2009.

THOMAS, M. E. *et al.*, Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein – overload proteinuria. **American Journal of Physiology: Renal Physiology**, v.283, n.4, p.F640-F647, 2002.

THOREVSKA, N. *et al.*, Microalbuminuria in critically ill medical patients: prevalence, predictors, and prognostic significance. **Critical Care Medicine**, v. 31, n.4, p.1075-1081, 2003.

VADEN, S.L., Effects of urinary tract inflammation and sample contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. **Veterinary Clinical Pathology**, v.33, n.1, p.14-19, 2004.

VADEN, S. L., GRAUER, G. F. Glomerular disease. IN: BARTGES, J; POLZIN, D. (Eds) **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley – Blackwell, 2011.Cap.53, p. 538-546.

VENKAT, K. K. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. **Southern Medical Journal**, v.97, p.969-979, 1 out. 2004.

WALKER, D. S. *et al.* Predictors of survival in healthy, non - azotaemic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n.2, p.147, 2004.

WELLES, E.G. *et al.*, Comparison of multistix pro dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein, urine creatinine and up:uc ratio in dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v.35, n.1, 2006.

WHITTEMORE, J. C., MIYOSHI, Z., JENSEN, W. A., RADECKI, S. V, LAPPIN, M. R. Association of microalbuminuria and the urine albumine – to – creatinina ratio with systemic disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, p. 1165 – 1169, 2007.

WHITE, J. D., MALIK, R, NORRIS, J. M. Feline chronic kidney disease: Can we move from treatment to prevention? **The Veterinary Journal**, v. 190, n. 3, p. 317 – 322, 2006.

WISNEWSKI, N. *et al.* Prevalence of microalbuminuria in cats. **Heska Corporation**, 2003. Disponível em:
<http://www.heska.com/Documents/RenalHealthScreen/erd_datacat.aspx>. Acesso em: 10 out. 2012.

ZINI, E. *et al.* Diagnosis relevance of quantitative proteinúria evaluated by use of sodium dodecyl sulfate – agarose gel electrophoresis and comparison with renal

histologic findings in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.7, p.964-971, 2004.