

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**PERFIL DAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM GATOS COM DOENÇA DO
TRATO URINÁRIO INFERIOR OBSTRUTIVA**

HELOISE RANGEL DINALLO

Botucatu – SP

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**PERFIL DAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM GATOS COM DOENÇA DO
TRATO URINÁRIO INFERIOR OBSTRUTIVA**

HELOISE RANGEL DINALLO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, junto ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto

Botucatu – SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Dinallo, Heloíse Rangel.

Perfil das proteínas de fase aguda em gatos com doença
do trato urinário inferior obstrutiva / Heloíse Rangel
Dinallo. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto
Capes: 50501062

1. Gato - Doenças. 2. Glicoproteínas. 3. Proteína
amilóide A sérica. 4. Obstrução uretral.

Palavras-chave: Alfa 1 Glicoproteína Ácida; Amilóide A
Sérico; Gato; obstrução uretral.

Nome do autor: HELOISE RANGEL DINALLO

Título: Perfil das proteínas de fase aguda em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Ass. Dr^a. Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof^a. Ass. Dr^a. Elizabeth Moreira dos Santos Schmidt
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Yudney Pereira da Motta
Membro
Faculdade de Medicina Veterinária
FAI
ACCORE - Centro de diagnostico

Data da defesa: 31 de Outubro de 2019

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar, a Deus, Nossa Senhora e São Francisco de Assis (Protetor dos animais), pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

Aos meus pais Antônio Ap. Dinallo e Marilda R. Dinallo, minha irmã Andressa R. Dinallo e meu namorado Douglas R. Sevilha e toda minha família que, com muito carinho apoiaram e não mediram esforços para que eu cumprisse essa etapa de minha vida.

Aos meus animais que me estimulam a sempre me aperfeiçoar.

Ao programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da FMVZ-UNESP – Botucatu.

A minha Orientadora Prof.^a Dra. Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto pela oportunidade e por todos os ensinamentos, paciência e dedicação, meu profundo agradecimento.

Ao Prof^o. Dr. Yudney Pereira da Motta, pelo estímulo em sempre buscar o melhor para os pacientes e incentivo para minha entrada na Pós Graduação em Nefrologia e Urologia Veterinária, minha gratidão por sempre acreditar em mim.

A equipe de Pós Graduação em Nefrologia e Urologia Veterinária, Ana Camila, André Le Sueur, Jéssica Cavalcante, Silvano Geraldês, Paula Bilbau pelo acolhimento, em especial a Maria Gabriela pela amizade.

A coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

Aos professores do Hospital Veterinário da Unoeste que colaboraram com o desenvolvimento do projeto, Prof^a Dra. Silvia M. C. F. Andrade, Prof. Dr. Rogério Giuffrida, Prof. Dra. Cecília L. Santarém, Prof. Ma. Rejane B. Brinholi, Prof^a Dra. Adriana F. de Brito, Prof^a Dra. Rosa B. Nogueira, Prof. Dr. Luis Felipe C. Zulim pelo incentivo e ensinamentos, sempre dispostos a me auxiliarem, minha eterna gratidão e carinho por vocês.

Aos Laboratórios de Patologia Clínica e de Microbiologia e ao Setor de Diagnóstico por Imagem do HV- Unoeste e equipes, Ana S. Whebe, Sid Braz, Lidian Vieira, Gustavo e André pelo empenho para que o projeto fosse concluído.

As residentes da Clínica Médica de Pequenos Animais Giovana Estanho, Mayra Villa, Tauane Felix, Aline Repik e Isabela Vasconcellos, a residente de Diagnóstico por Imagem Sheila Pereira, residente de Patologia Clínica e Microbiologia Marina Fraga e aos alunos e estagiários do HV- Unoeste, que conviveram comigo e me ajudaram durante esta etapa.

À toda equipe do HV-Unoeste, Secretaria (Marcelo, Silva e Pedro), Farmácia, Lavanderia, Limpeza, que de alguma forma também contribuíram para a concretização desse projeto.

Ao Laboratório de Pesquisa em Proteínas de Fase Aguda e Monitoramento não Invasivo da Reprodução e do Bem-Estar Animal da FMVZ-Unesp campus Botucatu e equipe, em especial a Prof. Dra. Elizabeth M. dos Santos Schmidt e ao Prof. João Pinheiro Ferreira pelos ensinamentos.

Aos amigos de Botucatu-SP, Barbara, Bruna, Ivaldo e Mariana pelo incentivo e bom humor, especialmente a Viviane Codognoto por toda a ajuda.

E o meu sincero agradecimento aos animais que, com o silêncio, me mostraram o caminho até aqui.

ABREVIATÖES

SAA – Amilóide A Sérico

AGP – Alfa-1 Glicoproteína Ácida

C3 – Complemento 3

C4 – Complemento 4

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

Cp – Ceruloplasmina

CRP- Proteína C reativa

DTUIF – Doença do trato urinário inferior de felinos

Hp – Haptoglobina

LBP – Proteína de ligação a lipossacarídeos

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

PFA – Proteína de fase aguda

PPT – Proteína plasmática total

UP/C – Relação Proteína Creatinina Urinária

UFC – Unidade formadora de colônia

SUMÁRIO	Página
RESUMO	1
ABSTRACT.....	2
CAPITULO I.....	3
1.INTRODUÇÃO.....	4
2. Revisão bibliográfica.....	6
2.1 Doença do trato urinário inferior dos felinos obstrutiva.....	6
2.2 Proteínas de fase aguda.....	10
2.2.1 Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP).....	12
2.2.2 Amilóide A Sérico (SAA).....	13
2.2.3 Fibrinogênio.....	14
2.2.4 Albumina.....	15
OBJETIVO.....	16
1.1 Objetivo geral.....	16
1.2 Objetivos específicos.....	16
CAPITULO II: Artigo científico.....	18
CAPITULO III.....	40
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

DINALLO, H.R. Perfil das proteínas de fase aguda em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva, 2019. 55p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

RESUMO: A doença do trato urinário inferior em felinos (DTUIF) apresenta diversos fatores etiológicos, sendo a forma obstrutiva a mais grave. As proteínas de fase aguda (PFAs) são biomarcadores utilizados para avaliar processos inflamatórios sistêmicos. A Alfa-1 Glicoproteína Ácida e o Amilóide A Sérico são PFAs positivas e *major*, o fibrinogênio é PFA *minor* e a albumina é negativa em gatos. O objetivo deste estudo é determinar as concentrações séricas das proteínas de fase aguda, Amilóide A sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio e albumina e utilizá-las como biomarcadores de inflamação no monitoramento do processo inflamatório de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva. Foram avaliados 25 gatos, machos, sem predileção de raça e idade, divididos em dois grupos experimentais, GC - grupo controle com oito gatos hígidos e GO - grupo obstruído com 17 gatos diagnosticados com DTUIF obstrutiva. Foram coletadas amostras para determinação das PFAs, bioquímica sérica, urinálise e UP/C nos M0, M12, M24 e M48 no GO e no GC somente no primeiro momento. As determinações das PFAs foram realizadas com os kits de ELISA para SAA, Kit Cat Serum Amyloid A Elisa (LIFE-SAA-8) e AGP, Kit Cat Alpha-1-Acid Glycoprotein Elisa (LIFE-AGP-8), ambos marca: Life Diagnostics®. No M0 houve correlações positivas de SAA, AGP e fibrinogênio com ureia e creatinina e correlação negativa de albumina com hematúria, SAA e potássio. No M48, houve correlações positivas entre SAA e AGP, AGP e ureia, fibrinogênio com ureia, creatinina, AGP e SAA. Além disso, observou-se correlação negativa de albumina com ureia e creatinina. As PFAs SAA, AGP, fibrinogênio e albumina podem ser utilizadas como biomarcadores da inflamação sistêmica e no monitoramento do tratamento clínico de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

Palavras-chave: Alfa 1 Glicoproteína Ácida, Amilóide A sérico, gato, obstrução uretral.

DINALLO, H.R. Profile of acute phase proteins in cats with obstructive lower urinary tract disease. 2019. 55p. Thesis dissertation (Master degree) – School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (Unesp).

ABSTRACT: The Feline Lower Urinary Tract Disease (FLUTD) presents several etiologic factors, with the obstructive form representing the most severe. The acute phase proteins (APPs) are biomarkers used to evaluate systemic inflammatory processes. In cats, Alpha-1-Acid Glycoprotein and Serum Amyloid A are major positive APPs, fibrinogen is a minor APP and albumin is a negative APP. This study aims at determining the serum concentrations of acute phase proteins Serum Amyloid A, Alpha-1-Acid Glycoprotein, fibrinogen and albumin, in addition of using them as biomarkers of inflammation during the monitoring of the inflammatory processes of cats with obstructive feline lower urinary tract disease. A total of 25 male cats were recruited for the study irrespective of breed and age, and were divided into two experimental groups: the control group (CG), comprised of eight healthy cats; and the obstruction group (OG), comprised of 17 cats diagnosed with obstructive FLUTD. Samples were collected for APP analysis, serum biochemical assay, urinalysis and UP/C determination at M0, M12, M24 and M48 in the OG, and at M0 in the CG. The concentrations of the APPs were determined using commercially-available ELISA kits for SAA (Kit Cat Serum Amyloid A Elisa, LIFE-SAA-8) and AGP (Kit Cat Alpha-1-Acid Glycoprotein Elisa, LIFE-AGP-8) (Life Diagnostics®). At M0, there were positive correlations of SAA, AGP and fibrinogen with urea and creatinine, as well as negative correlations between albumin and hematuria, and SAA and potassium. At M48, there were positive correlations between SAA and AGP, AGP and urea, fibrinogen and urea, fibrinogen and creatinine, fibrinogen and AGP, and fibrinogen and SAA. In addition, there was a negative correlation of albumin with urea and creatinine. SAA, AGP, fibrinogen and albumin may be used as biomarkers of inflammatory process in cats with obstructive FLUTD, aiding in the monitoring of the treatment.

Keywords: Alpha-1-Acid Glycoprotein, Serum Amyloid A, cat, urethral obstruction.

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

A doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) obstrutiva se destaca com maior prevalência dentre as doenças do trato urinário inferior dos felinos domésticos. Consiste em alterações na estrutura ou função da bexiga urinária e uretra que impedem o fluxo de urina. É uma doença multifatorial caracterizada por sinais clínicos como hematúria, polaquiúria, estrangúria e iscúria (BARTGES et al, 1996; OSBORNE, KRUGER, LULICH, 1996; WESTROPP, BUFFINGTON, CHEW, 2005; BARTGES, 2011), que levam à perda aguda da função renal, ocasionando acúmulo de eletrólitos e desequilíbrio ácido-básico grave, exigindo tratamento emergencial, que pode levar o animal à óbito (OLIVEIRA, 1999; WESTROPP et al., 2005; SEGEV et al., 2011).

As células epiteliais da bexiga, chamadas uroteliais, podem responder a vários estímulos, incluindo trifosfato de adenosina e óxido nítrico, que podem potencializar a inflamação e exacerbar os sinais clínicos (BIRDER, BARRICK, ROPPOLO, et al, 2003). Durante a resposta de fase aguda, induzidas por citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-6, há aumento da síntese proteica nos hepatócitos, linfonodos, baço e leucócitos. Essas proteínas são chamadas de proteínas de fase aguda (PFAs) (MURATA et al., 2004; CERON et al., 2005; GRUYS et al., 2005; ECKERSALL 2008, TIZARD, 2013b). A função destas proteínas é modular a eficiência do sistema imune, agindo na defesa do organismo na inflamação (PETERSEN et al., 2004).

As alterações nas concentrações séricas das PFA estão relacionadas com a gravidade do distúrbio e com a extensão do tecido lesado, sendo positivas, elevando a concentração sérica, ou negativas quando diminuem suas concentrações em resposta ao processo inflamatório. Desta forma, a concentração das PFA proporciona informações importantes sobre o diagnóstico e prognóstico da doença (SERIN; ULUTAS, 2010; ALVES et al., 2010).

Diante da alta prevalência e gravidade da DTUIF obstrutiva, surgiu a necessidade da pesquisa de novos biomarcadores que auxiliem no tratamento clínico e prognóstico do paciente. O recente interesse pelo estudo das Proteínas de Fase Aguda (PAFs) na Medicina Veterinária demonstra a diversidade de aplicação desses marcadores biológicos em diversas patologias (ECKERSALL; BELL, 2010).

Em gatos, as PFAs *major* são Amilóide A sérico (SAA) e Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP) (SANTOS; ALBERTO, 2014). A SAA é reconhecida como uma das principais PFAs positiva na espécie felina, sendo considerada a proteína que responde mais rapidamente a um estímulo inflamatório e/ou infeccioso aumentando sua concentração (CÉRON; ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005), já a AGP apresenta um aumento mais tardio (KAJIKAWA et. al., 1999).

A concentração do SAA se eleva na doença renal e em outras patologias que acometem o trato urinário dos gatos (CÉRON; ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005).

O monitoramento das proteínas de fase aguda é útil na análise dos processos inflamatórios ocasionados por diversas doenças, proporcionam avaliação de tratamento, podem auxiliar no estabelecimento do prognóstico e sobrevida, tornando este estudo relevante diante das alterações apresentadas pelos gatos com DTUIF obstrutiva viabilizando adequado monitoramento do tratamento instituído.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Doença do trato inferior dos felinos obstrutiva

A expressão Doença do Trato Urinário Inferior de Felinos (DTUIF) é utilizada como termo diagnóstico para a descrição dos distúrbios do trato urinário inferior em felinos domésticos (OSBORNE et al., 2000), também denominada de síndrome urológica felina (WESTROP, DELGADO, BUFFINGTON, 2019).

Dentre as patologias felinas, DTUIF é uma das mais frequentemente descritas, com prevalência de 0,34% a 0,64% em todos os felinos e com alta recorrência (HOSTUTLER et al., 2005; RECHE e CAMOZZI, 2015; MARTINS et al., 2013).

Em dois terços dos gatos com DTUIF não há explicação para o surgimento dos sinais clínicos no sistema urinário inferior, assim nos referimos a essas alterações como cistite idiopática felina (CIF)/intersticial felina, semelhante a cistite de seres humanos, síndrome idiopática de dor pélvica com dificuldade de micção, sem causa diagnosticável (WESTROP, DELGADO, BUFFINGTON, 2019), dificultando o diagnóstico e terapia, visto que a etiologia é multifatorial (NELSON e COUTO, 2010; MARTINS et al., 2013; RECHE e CAMOZZI, 2015).

Lund et. al., 2016, relataram que a obesidade, estresse, mudanças frequentes na dieta foram encontrados em gatos com CIF. O conhecimento desses fatores de risco auxilia no tratamento de acordo com as condições ambientais do gato.

Os pacientes que não apresentam evidências da causa de obstrução confirmam que pode ser secundária ao espasmo uretral ou edema, consiste em um processo inflamatório estéril (LARSON et al., 2011). A CIF pode estar relacionada também a um transtorno do sistema nervoso simpático e hipotalâmico-eixo hipófise-adrenal causada por estresse (BUFFINGTON, TENG, SOMOGYI, 2002). Elevações nas catecolaminas e reduções no cortisol sérico em gatos com CIF em comparação com gatos saudáveis durante períodos de estresse crônico foram relatados. Baseado nesse estudo acredita-se que a CIF pode incluir várias alterações, múltiplas e complexas do sistema nervoso e endócrino (BUFFINGTON, 2009; WESTROPP, 2003; STELLA, CRONEY, BUFFINGTON, 2013; STELLA, LORD, BUFFINGTON, 2011).

Os sinais clínicos da CIF são exacerbados por fatores internos e externos (BUFFINGTON, 2002), que levam a diminuição do fluxo sanguíneo e liberação de mediadores inflamatórios que causam edema, espasmos musculares e dor, associadas ou não a plugs ou urólitos podendo levar a obstrução uretral (COOPER, 2015).

Dos gatos com DTUIF, a obstrução uretral ocorre em 18 – 58% dos casos relatados (NEVINS; MAI; THOMAS, 2015). Os fatores etiológicos incluem agentes infecciosos, tampão uretral, urólitos, cistite idiopática, alterações congênitas (persistência do úraco), dieta, neoplasias e traumas (BARSANTI et al., 2004).

A urolitíase constitui outra causa de DTUIF e é responsável por 13 a 28% da doença do trato urinário inferior (HOUSTON, 2007). A maioria dos urólitos em gatos são de oxalato de cálcio ou fosfato de amônio de magnésio (estruvita). Os urólitos de oxalato de cálcio se formam quando a urina é supersaturada com cálcio e oxalato (BARTGES et al., 1999), a dissolução terapêutica geralmente não é possível (ADAMS, 2013). Quanto aos urólitos de estruvita, alimentos que acidificam a urina podem impedir sua formação, sendo fosfato de magnésio e amônio mais solúvel em pH ácido, possibilitando a dissolução dos urólitos em 1 a 4 semanas (OSBORNE, et al., 1990; LEKCHAROENSUK, 2001; LULICH, 2013).

As condições epidemiológicas que facilitam o desenvolvimento de DTUIF são: raça (siameses e persas), idade (um a dez anos), estação do ano (no inverno os gatos reduzem as atividades físicas, micções e ingerem menos água), dieta (ração seca), obesidade, sedentarismo, confinamento e baixo consumo hídrico (BALBINOT et al., 2006).

Um estudo realizado com gatos obstruídos por SEVEG et al. (2011), constatou que um baixo volume urinário e baixa frequência de micção, causados por dietas restritamente secas, pouca atividade física e consequentemente obesidade, podem predispor o surgimento de tampões uretrais, urólitos e cistite idiopática, principais agentes etiológicos da enfermidade. Portanto, é necessária a instituição de um acompanhamento nutricional adequado para os felinos acometidos por DTUIF.

Dentre as manifestações da DTUIF, a obstrução uretral é a mais grave, pois, se não revertida a tempo, pode levar o paciente à óbito (WESTROPP et al., 2005). É mais comum em machos, devido à anatomia da uretra, por ser mais

alongada, estreita e menos distensível (RECHE Jr. et al., 1998; WOUTERS et al., 1998; BARSANTI et al., 2004; GUNN-MOORE & SHENOY, 2004).

O histórico e sinais clínicos dependem da duração da doença e do grau da obstrução. Os primeiros sinais observados são hematúria, disúria, polaciúria, periúria e estrangúria e a possível obstrução uretral parcial ou completa (MARKWELL et al., 1998; HOSTUTLER et al., 2005).

Ao exame físico o animal não obstruído pode apresentar palpação abdominal dolorosa e espessamento da parede da bexiga (NELSON e COUTO 2010; RECHE e CAMOZZI, 2015). No felino obstruído os sinais clínicos são iguais às outras doenças do trato urinário inferior, mas sem sucesso em micção (GALVÃO et al., 2010).

O diagnóstico ocorre pelo histórico clínico e exame físico do paciente, além de exames complementares, como exames radiográficos, ultrassonográficos e cistoscopia, e os exames laboratoriais (BARSANTI et al., 2004).

Coleta-se o sangue para hemograma completo, bioquímica sérica e eletrólitos, para os pacientes mais críticos é priorizado hematócrito, proteína plasmática total, eletrólitos, cálcio ionizado, glicose sanguínea, creatinina, ureia e hemogasometria (RECHE e CAMOZZI, 2015).

A utilização da ultrassonografia no auxílio ao diagnóstico da DTUIF parte do princípio da vantagem da técnica na avaliação da integridade do trato urinário, fornecendo excelente avaliação de tamanho, formato e arquitetura interna renal (LARSON, 2012), visibilização dos ureteres quando estão dilatados por ectopias, ureterite, obstrução intrínseca ou extrínseca (VAC, 2016; SILVA; MAMPRIM; VULCANO, 2008), fornece informações sobre a espessura e estratificação da parede vesical e presença de massa (OLIVEIRA et al., 2017; VAC, 2016; SUTHERLAN-SMITH, 2011). Além disso, auxilia na diferenciação de dilatações pélvicas, presença de tampões (mucoproteínas e/ou cristais, coágulos, debris) e urólitos que possam migrar para a uretra, e desta forma perpetuar a obstrução intraluminal, (GALVÃO et al, 2010; RECHE E CAMOZZI, 2015; SILVA et.al, 2013). Contudo, o trajeto da uretra não é totalmente visualizado devido à interferência do púbis (HURLEY, 1998).

O exame radiográfico incluindo todo o trato urinário deve fazer parte da avaliação global do paciente com DTUIF, onde se avalia forma, tamanho,

margens, opacidade e posição dos rins e bexiga (GIMENEZ; LAGUÀ, 2012). A radiografia abdominal simples é útil para excluir ou identificar urólitos radiopacos com mais de 2-3 mm de diâmetro (OLIVEIRA et al., 2017), anormalidade anatômicas como espessamento e irregularidade da parede vesical, pólipos, tumores, resquícios de úraco e divertículo vesicouracal (WARE, 2006; RECHE Jr; HAGIWARA; MAMIZUKA, 1998). A radiografia contrastada é útil para evidenciar cálculos radiotransparentes, ruptura uretral ou vesical, divertículo uracal, neoplasias, estenoses ou obstrução uretral (HOLT, 1998; HOSTUTLER et al., 2005; RECHE E CAMOZZI, 2015).

Na urinálise é observada hematúria, devido distensão vesical e processo inflamatório, alteração no pH urinário, e presença de células inflamatórias, bactérias e/ou cristais (HOUSTON, 2007).

Balbinot et al. (2006), relataram alta prevalência de 4,8% para DTUIF dentre todos os felinos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa, sendo, dentre esses casos, 53,7% na forma obstrutiva. Na Europa, a prevalência de gatos obstruídos com doença do trato inferior, é similar, com 58% (GERBER et al., 2005).

No Brasil, Reche et al. (1998) evidenciaram que o principal fator causador de DTUIF obstrutiva ocorre por tampões uretrais afetando 67% dos casos. Os tampões uretrais são constituídos por material proteico (mucoproteínas de Tam Horsfall), cristais, matriz orgânica, células sanguíneas ou cristais minerais (SEGEV et al., 2011). Ainda assim, urólitos ocorrem comumente na uretra de gatos (BARTGES, 2016).

Se a obstrução não for solucionada dentro de 36 a 48 horas ocorrem sinais clínicos característicos de azotemia, incluindo anorexia, vômito, fraqueza, desidratação, depressão, estupor, hipotermia, acidose com hiperventilação, bradicardia ou morte súbita (NELSON e COUTO, 2010).

A interrupção do fluxo urinário pode ocasionar azotemia pós-renal, danificando os néfrons e causando lesão renal aguda com possibilidade de progressão a coma e morte (FINCO; BARSANTI et al., 1984). Esta evolução acontece devido ao acúmulo de toxinas urêmicas no sangue, desequilíbrio eletrolítico e ácido-básico, culminando na redução da taxa de filtração glomerular (SEGEV et al., 2011).

O tratamento consiste na correção de distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, restabelecimento do fluxo urinário pela cateterização sob anestesia, colocação permanente do cateter durante 48 horas, em alguns casos retirada cirúrgica de urólitos e no insucesso do tratamento clínico é realizada uretostomia perineal. O prognóstico é reservado, pois alguns gatos podem atingir graus mais avançados e/ou sofrer recidiva, podendo, assim, ser fatal (GERBER et al., 2008).

Segundo Gerber et al. (2008), na Universidade de Zurique, 9% dos gatos vieram a óbito, 51% dos gatos com obstrução uretral apresentaram sinais recorrentes de DTUIF após a alta, independentemente da causa, 36% re-obstruíram e 23% foram eutanasiados devido à doença do trato urinário inferior.

2.2 Proteínas de fase aguda

As proteínas de fase aguda (PFAs) são biomarcadores de lesões teciduais (SANTOS; ALBERTO, 2014) que alteram as suas concentrações durante infecção, inflamação, trauma cirúrgico ou estresse (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004).

Na resposta de fase aguda, ocorre aumento de produção e liberação de PFAs induzidas por citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral) que são sintetizadas predominantemente pelo fígado (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004; CERON et al., 2005; GRUYS et al., 2005; ECKERSALL 2008).

Estes mediadores pró-inflamatórios ativam receptores nas células-alvos gerando resposta sistêmica, ativando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e reduzindo a secreção de hormônios de crescimento, ocasionando alterações como febre, leucocitose, alterações hormonais e a redução de proteínas musculares com a finalidade de reduzir danos teciduais e facilitar o processo de reparo tecidual (ECKERSALL, 2008).

Com a influência de IL-1 β , TNF- α e principalmente IL-6, após 90 minutos da lesão, ocorre aumento da síntese proteica nos hepatócitos, linfonodos, baço e leucócitos. Essas proteínas são chamadas de proteínas de fase aguda (PFAs) (TIZARD, 2013b).

De modo geral, a função mais importante destas proteínas é na defesa do organismo durante a inflamação, modulando a eficiência do sistema imune (C-reativa, Complemento 3 e Complemento 4, Alfa 1 Glicoproteína Ácida, Proteína Ligadora de Lipossacarídeos), carrear moléculas (Haptoglobina, Ceruloplasmina) e proteger os tecidos contra lesões exacerbadas ocasionadas pelos mediadores inflamatórios (SAA, A1-antitripsina). Entretanto, estas proteínas podem ter mais de uma função (PETERSEN et al., 2004).

As alterações nas concentrações séricas das PFA estão relacionadas com a gravidade do distúrbio e com a extensão do tecido lesado, sendo positivas, elevando a concentração sérica, ou negativas quando diminuem suas concentrações em resposta ao processo inflamatório. Desta forma, a concentração das PFA proporciona informações importantes sobre o diagnóstico e prognóstico da doença (SERIN; ULUTAS, 2010; ALVES et al., 2010). Quando o estímulo inflamatório é cessado, a concentração da PFA diminui rapidamente, antes dos outros indicadores de enfermidade, os quais podem continuar elevados até que os danos ocasionados pelos patógenos tenham sido reparados, porém, permanecerá elevada se o patógeno persistir, mesmo com a normalização dos parâmetros clínico-patológicos induzidos por terapias (PALTRINIERI, 2008).

O grupo de PFAs positivas inclui várias proteínas. As mais conhecidas são, a Proteína C-Reativa (CRP), Frações do Complemento (C3 e C4), Alfa 1-Glicoproteína Ácida (AGP), Proteína de ligação a lipossacarídeos (LBP), Haptoglobina (Hp), Ceruloplasmina (Cp), Amilóide A Sérico (SAA), A-globulinas com atividade antiprotease (A1-antitripsina) e fibrinogênio (CERON et al., 2005).

Devido ao estímulo inflamatório para induzir a produção e liberação de PFAs, suas concentrações séricas aumentam em algumas horas e atingem picos em 24-48h, permanecendo elevadas enquanto durar o estímulo. Porém, a intensidade desse aumento é variável. Comparados com intervalos de referência, as PFAs podem aumentar de duas a 1000 vezes. Baseado nisso, as PFAs foram classificadas como *major*, moderada ou *minor* (BOCHSLER; SLAUSON, 2002; MURATA et al., 2004; PETERSEN et al., 2004; CERON et al., 2005). Contudo, alguns autores denominam “*major* ou *minor*” fundamentado em qual proteína aumenta em determinada espécie, dependendo da intensidade desse aumento (GRUYS; TOUSSAINT, 2001). No entanto, é importante ressaltar que a

intensidade do aumento das concentrações séricas das proteínas varia nas espécies e cada uma tem suas PFAs *major* e *minor* (CERON et al., 2005).

A albumina é uma proteína de fase aguda negativa, com a concentração sérica diminuindo durante a inflamação, devido ao desvio de aminoácidos para a produção de PFA positiva (CRAY et al., 2009; PALTRINIERI, 2007a)

Em algumas espécies há PFAs consideradas como principais marcadores para auxílio ao diagnóstico. Em gatos, as principais PFAs positivas são Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP) e Amilóide A Sérico (SAA), o fibrinogênio é uma proteína positiva de fase aguda menor e a albumina negativa. (PETERSEN et al., 2004; CERON et al., 2005).

Para o monitoramento correto da resposta de fase aguda deve-se determinar as concentrações séricas de uma proteína positiva *major*, uma *minor* e uma negativa simultaneamente, possibilitando assim melhor análise da inflamação (CERON et al., 2005).

2.2.1 Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP)

A Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP) é uma das PFAs positivas que têm sua concentração elevada durante a inflamação sistêmica (ECKERSALL; BELL, 2010; YUKI; ITOH; TAKASE, 2010).

Foram identificadas concentrações de AGP de aproximadamente 0,15 mg/mL em soro de gatos de pelo curto americanos saudáveis. Entretanto, as concentrações séricas podem atingir 5 mg/mL ou mais nos gatos doentes (KAJIKAWA et al., 1999; SELTING, 2000).

Pertence à família lipocalina, subfamília imunocalina, um grupo de proteínas de ligação extracelular específicas para moléculas hidrofóbicas, e que inclui proteínas imunomoduladoras (LOEGGBERG; WESTER, 2000). A AGP é encontrada na porção seromucóide da fração solúvel em ácido perclórico do soro (EASTON, et al., 1962; GANZ, et al., 1983). É produzida pelos hepatócitos e linfócitos em resposta às citocinas pró inflamatórias, como a interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) (GAHMBERG et al., 1978; COOPER, 1979; BENNET et al., 1980; GANZ et al., 1983; LIBERT et al., 1994).

AGP desempenha uma atividade antibacteriana direta (CECILIANI, 2012). A AGP inibe a proliferação de linfócitos, agregação plaquetária e exerce função neutrofílica, incluindo fagocitose, quimiotaxia e geração de ânion superóxido, e seus efeitos biológicos dependem de seu estado de glicosilação. Atua também no mecanismo de defesa de animais contra infecção microbiana (KAJIKAWA et. al., 1999).

Segundo Kajikawa et al. (1999), as concentrações de AGP foram elevadas em gatos internados por diversas doenças, assim como na inflamação induzida cirurgicamente quando cada grupo foi comparado a gatos saudáveis.

Os estudos das PFAs em felinos predominantemente são sobre AGP, principalmente nas concentrações séricas ou teciduais de gatos com Peritonite Infecciosa Felina (PIF) (BENCE; ADDIE; ECKERSALL, 2005). O AGP felino tem amplos polimorfismos que podem contar com diferentes glicoformas (YOSHIDA et al., 1997) e foi demonstrado que a AGP purificada do soro de gatos com peritonite infecciosa felina (PIF) é hipossalilada, na maioria dos gatos portadores de PIF foi verificado elevação na concentração sérica de AGP (PALTRINIERI et. al., 2004; CECILIANI et al., 2004; CUNNINGHAM et al., 2004).

2.2.2 Amilóide A Sérico (SAA)

O Amilóide A Sérico (SAA) é uma das principais PFAs positivas em gatos, sendo considerada a proteína que responde primeiramente a um estímulo inflamatório e/ou infeccioso (CÉRON; ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005). Além disso, no gato, é a PFA que expressa maior magnitude em resposta à inflamação, seguida pela AGP. (ROSA, MESTRINHO, 2019).

Em gatos hígidos, a concentração sérica é de 0,1-2 µg/mL, porém pode se elevar centenas de vezes nos casos de infecção, câncer ou outras doenças. Em estudo realizado em gatos submetidos a cirurgia, a concentração de SAA se elevou após três a seis horas, atingindo a concentração mais elevada em 21 a 24 horas de pós-operatório (SASAKI et al., 2003).

O SAA atua no colesterol LDL, é uma apolipoproteína que se liga ao colesterol após resposta aguda, o SAA associa-se ao HDL3 e substitui a ApoA1

como apolipoproteína predominante, ocasionando a remoção de colesterol do sítio inflamatório. Elimina o colesterol das células que estão morrendo, impedindo o acúmulo nas placas ateroscleróticas (CECILIANI et. al., 2012). Tem atividades imunomoduladoras atraindo células inflamatórias para os tecidos e levando à produção de citocinas pró inflamatórias (GRUYS et al., 2005; HE et al., 2006; TIZARD, 2013a). Na medicina humana, a SAA não é somente marcador da inflamação, mas também marcador prognóstico de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, neoplasias e também doenças não inflamatórias como diabetes (DALLA, et. al., 2005; GILLMORE et. al., 2001; KAJIKAWA et. al., 1999).

Em diversos casos de doenças inflamatórias e infecciosas em gatos foi observado aumento superior a 55 vezes na concentração de SAA, além disso a concentração de SAA também está elevada na doença renal e em patologias do sistema urinário de gatos, também aumenta nas neoplasias, hepatopatias e diabetes (KAJIKAWA et. al., 1999). A elevação das concentrações séricas é geralmente maior em gatos com doenças inflamatórias do que em outras patologias não inflamatórias (SASAKI et al., 2003).

Segundo Tamamoto et al., 2013, analisando a curva de sobrevivência, a concentração sérica de SAA está relacionada a sobrevida de diversas doenças, especialmente a sobrevivência a curto prazo. No entanto, estudos mais detalhados são necessários para viabilizar o uso da SAA como um marcador no diagnóstico de inflamação em gatos e prognóstico (KAJIKAWA et. al., 1999).

2.2.3 Fibrinogênio

O Fibrinogênio é uma glicoproteína positiva *minor*, sua concentração é constante no plasma sanguíneo de animais hígidos, porém, durante a fase aguda de uma inflamação é liberada em alta quantidade pelos hepatócitos, podendo ter sua concentração aumentada em 25-50% da sua concentração basal (MARTÍNEZ-SUBIELA et al., 2001). O fibrinogênio também está envolvido na homeostase, fornecendo substrato para formação de fibrina e na reparação tecidual (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004).

2.2.4 Albumina

A Albumina sérica é uma PFA negativa, diminuindo em casos de inflamação e/ou infecção, entretanto, não foi comprovado se esta redução ocorre por extravasamento de albumina dos vasos para os tecidos inflamados ou pela diminuição da síntese hepática (PALTRINIERI, 2008).

É a proteína mais abundante do sangue, constituindo 35 a 50% de proteína do plasma de cães e gatos saudáveis, sendo a maior banda observada no eletroforetograma (CÉRON; ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005).

Há estudos que demonstraram diminuição da concentração sérica de albumina em processos inflamatórios de felinos (THOMAS, 2000; OTTENJANN et al., 2006). A diminuição da síntese permite que grande quantidade de aminoácidos sejam utilizados na síntese das PFAs positivas (PALTRINIERI, 2008).

Considerando-se a alta incidência de DTUIF obstrutiva em gatos e gravidade do quadro clínico apresentado por esses pacientes, é importante o estudo de biomarcadores que auxiliem na avaliação do tratamento clínico instituído. Dessa forma, o estudo das proteínas de fase aguda (PFAs) é relevante, já que a concentração sérica é relacionada com a severidade da lesão e intensidade da inflamação (ECKERSALL; BELL, 2010; SERIN; ULUTAS, 2010; ALVES et al., 2010) e desempenham papel importante na inflamação em gatos (PALTRINIERI, 2008).

1. Objetivo

1.1. Objetivo geral

Monitoramento do processo inflamatório de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva, pela determinação das concentrações séricas das proteínas de fase aguda, Amilóide A sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio e albumina.

1.2. Objetivos específicos

Correlacionar as concentrações séricas de Amilóide A Sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida, Fibrinogênio e albumina em gatos com DTUIF obstrutiva com ureia, creatinina e potássio, dados de urinálise, relação proteína/creatinina urinária, tempo de obstrução.

CAPÍTULO II

ARTIGO CIENTÍFICO

Normas da Revista: Veterinary Clinical Pathology

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/1939165x/homepage/forauthors.html>

Perfil das proteínas de fase aguda em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

Heloíse R. Dinallo¹, Rogério Giuffrida², Maria Gabriela P. de Azevedo¹, Cecília L. Santarém², Silvia M. C. F. Andrade², Rejane B. Brinholi², Yudney Pereira da Motta³, Elizabeth M. S. Schmidt¹, Alessandra Melchert¹, Priscylla Tatiana C. Guimarães-Okamoto¹

¹Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária – FMVZ, UNESP, Botucatu

²Docente da Universidade do Oeste Paulista – Unoeste

³Docente da Faculdades Adamantinenses Integradas - FAI

⁴Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária – FMVZ, UNESP, Botucatu

Corresponding author: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto, PhD - Department of Veterinary Clinics, School of Veterinary Medicine and Animal Science, Rubião Júnior District, 18618-681, Botucatu, São Paulo, Brazil. E-mail: tatiana.okamoto@unesp.br (P.T.C. Guimarães-Okamoto)

RESUMO: Histórico: A DTUIF é uma das patologias mais comumente encontrada na clínica de felinos, sendo a forma obstrutiva a manifestação mais grave que leva à perda aguda da função renal, ocasionando acúmulo de eletrólitos e desequilíbrio eletrolítico e ácido-básico. AGP e SAA são PFAs utilizadas como biomarcadores de lesões teciduais, em processos inflamatórios que podem auxiliar no prognóstico e tratamento de afecções em felinos.

Objetivo: Monitoramento do processo inflamatório de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva, pela determinação das concentrações séricas das proteínas de fase aguda, Amilóide A sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio e albumina.

Metodologia: Foram avaliados 25 gatos, sendo oito gatos hígidos (grupo controle GC) e 17 gatos com DTUIF obstrutiva (grupo GO). Para a mensuração das PFAs foram utilizados kits comerciais de Elisa para AGP e SAA e a técnica foi realizada de acordo com o fabricante. Coletadas amostras para análise das PFAs, bioquímica sérica, urinálise e determinação de UP/C nos M0, M12, M24 e M48 no GO. No GC realizada apenas uma coleta.

Resultados: No M0 houve correlações positivas de SAA, AGP e fibrinogênio com ureia e creatinina e correlação negativa de albumina com hematúria, SAA e potássio. No M48,

houve correlações positivas entre SAA e AGP, AGP e ureia, fibrinogênio com ureia, creatinina, AGP e SAA. Além disso, observou-se correlação negativa de albumina com ureia e creatinina.

Conclusões: SAA, AGP, fibrinogênio e a albumina podem ser utilizadas como biomarcadores do processo inflamatório de gatos com DTUIF obstrutiva, colaborando no monitoramento do tratamento instituído.

Palavras-chave: gato, obstrução uretral, SAA, AGP.

ABSTRACT: Background: FLUTD is one of the most common pathologies in felines. It leads to an acute impairment of the renal function, leading to a buildup of electrolytes and acid-base imbalance. SAA and AGP are APPs employed as biomarkers of tissue injuries during inflammatory processes.

Objective: Monitor the inflammatory process of cats with obstructive feline lower urinary tract disease through the determination of the serum concentrations of acute phase proteins SAA, AGP, fibrinogen and albumin.

Methodology: 25 male cats were included in the study. They were divided into two experimental groups: the control group (CG), with eight healthy cats, and the obstruction group (OG), with 17 cats with obstructive FLUTD. The measurement of the APPs was conducted using ELISA kits. Samples were collected for APP analysis, serum biochemical assay, urinalysis and UP/C at M0, M12, M24 and M48 in the OG. In the CG, the samples a single time.

Results: At M0, there were positive correlations of SAA, AGP and fibrinogen with urea and creatinine, and a negative correlation of albumin with hematuria, SAA and potassium. At M48, there were positive correlations between SAA and AGP, AGP and urea, fibrinogen and urea, fibrinogen and creatinine, fibrinogen and AGP, and fibrinogen and SAA. In addition, there was a negative correlation of albumin with urea and creatinine.

Conclusions: SAA, AGP, fibrinogen and albumin may be used as biomarkers of inflammatory process in cats with obstructive FLUTD, aiding in the monitoring of the treatment.

Keywords: cat, urethral obstruction, SAA, AGP.

INTRODUÇÃO

A doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) obstrutiva consiste em alterações na estrutura ou função da bexiga urinária e uretra que impedem o fluxo de urina. É uma doença multifatorial caracterizada por sinais clínicos de hematúria, polaquiúria e iscúria^{1,2,3,4}, que leva à perda aguda da função renal, ocasionando acúmulo de eletrólitos e desequilíbrio ácido-básico grave, exigindo tratamento emergencial.⁵

No Brasil, os dados de estudo clínico ou epidemiológicos sobre DTUIF são escassos, então o médico veterinário brasileiro depende de dados de literatura estrangeira, em estados norte-americanos a prevalência varia de 1,5 a 8%⁶.

A DTUIF obstrutiva ocorre principalmente em gatos machos, obesos, sedentários, alimentados com ração seca, com baixa ingestão hídrica⁷ e seu diagnóstico é baseado no exame físico, no qual se observa distensão da bexiga urinária associada à iscúria e exames de imagens⁸. Se a obstrução não for solucionada dentro de 36 a 48 horas ocorrem sinais clínicos característicos de azotemia, incluindo anorexia, vômito, fraqueza, desidratação, depressão, estupor, hipotermia, acidose com hiperventilação, bradicardia ou morte súbita⁹.

As células epiteliais da bexiga, chamadas uroteliais, podem responder a vários estímulos, incluindo trifosfato de adenosina e óxido nítrico, que podem potencializar a inflamação e exacerbar os sinais clínicos¹⁰. Durante a resposta de fase aguda, induzidas por citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-6, há aumento da síntese proteica nos hepatócitos, linfonodos, baço e leucócitos. Essas proteínas são chamadas de proteínas de fase aguda (PFAs)^{11 12 13 14}.

Devido à gravidade da DTUIF surgiu a necessidade de conhecimentos de novos biomarcadores que auxiliem na avaliação do tratamento clínico. O recente interesse pelo estudo das proteínas de fase aguda (PAFs) na medicina veterinária demonstra a diversidade de aplicação desses marcadores biológicos em diversas patologias¹⁵. As PFAs são biomarcadores de lesões teciduais de fase aguda nos animais, sendo positivas, quando a concentração sérica aumenta ou negativas quando diminui em resposta ao processo inflamatório. Esse mecanismo é ativado logo após o estímulo patológico e antes da estimulação do sistema imune-específico, sendo mais precoce do que as alterações de leucócitos¹⁶.

De acordo com os níveis das PFAs, é possível avaliar a gravidade da inflamação auxiliando no diagnóstico, monitoramento de doenças e prognóstico. Além disso, auxiliam

na diferenciação das doenças agudas e crônicas pela avaliação da inflamação subclínica.¹⁶
17.

Em gatos, as principais PFAs positivas são Amilóide A Sérico (SAA) e Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGP)¹⁶. O Amilóide A Sérico é a proteína que responde primeiramente a um estímulo inflamatório e/ou infeccioso nos gatos, além de aumentar sua concentração em casos de lesão renal e em outras doenças que acometem o trato urinário dos felinos¹². A Alfa-1 Glicoproteína Ácida é umas das PFAs positivas que a concentração sérica aumenta durante inflamação sistêmica aguda^{15,18}. O fibrinogênio também é uma proteína de fase aguda positiva com concentração plasmática constante em animais hígidos, porém, durante a fase aguda da inflamação é liberada em grande quantidade pelos hepatócitos¹⁹.

Em contraste, a albumina sérica é uma PFA negativa, diminuindo durante inflamação e/ou infecção. É a proteína mais abundante do sangue, constituindo 35 a 50% de proteína do plasma de cães e gatos saudáveis¹².

Considerando a alta incidência de DTUIF obstrutiva em gatos, a gravidade do quadro clínico apresentado por esses pacientes e a necessidade de atendimento emergencial, é de suma importância o acompanhamento com exames laboratoriais e o estudo das PFAs, como ferramentas relevantes no monitoramento do processo inflamatório durante o tratamento clínico instituído. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo o monitoramento do processo inflamatório de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva, pela determinação das concentrações séricas das proteínas de fase aguda, Amilóide A sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio, albumina e correlacioná-las com ureia, creatinina, potássio, dados de urinálise, UP/C e tempo de obstrução.

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), no município de Presidente Prudente – SP. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética Institucional no Uso de Animais (CEUA) sob protocolo 0266/2018. Os tutores dos animais foram

informados de todos os procedimentos realizados, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram utilizados 25 gatos machos, sem predileção racial e de idade, com o peso médio de 3,7kg. Os animais foram divididos em dois grupos experimentais, oito gatos hígidos do grupo controle (GC) e 17 gatos diagnosticados com doença do trato urinário inferior obstrutiva do grupo obstruídos (GO). Como os animais foram atendidos emergencialmente, não foi possível a realização prévia de exames que excluíssem doenças virais. Os critérios de seleção para a admissão dos animais no estudo incluíram histórico e avaliação dos sinais clínicos como: iscúria, palpação abdominal apresentando distensão da vesícula urinária e dor, indicando doença do trato urinário inferior obstrutiva total. Foram excluídos da pesquisa pacientes que receberam antibioticoterapia nos últimos sete-14 dias, com neoplasias do sistema urinário, má-formação congênita e obstrução uretral recidivante.

A avaliação clínica dos animais foi realizada durante a fase de diagnóstico de DTUIF obstrutiva, consistindo em aferição de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), temperatura retal (T°C), pressão arterial sistêmica (mmHg)²⁰, tempo de preenchimento capilar (TPC), hidratação, mucosas e pulsação arterial. Também foi questionado se o animal apresentava apatia, anorexia e vômito, de acordo com o escore estabelecido na Tabela 1.

Foi levado em consideração o tempo em horas que o animal ficou obstruído antes do atendimento clínico de acordo com dado informado pelo tutor, sendo os animais classificados segundo tempo de obstrução (12h, 24h, 36h, 48 e 60h).

Para exames bioquímicos e mensuração das proteínas de fase aguda Amilóide A Sérico, Alfa-1 Glicoproteína Ácida e fibrinogênio, foram coletadas amostras de sangue, por venopunção jugular ou cefálica. Obtido volume de 5 mL de amostra, imediatamente armazenadas em tubos estéreis, 2,5mL em tubo com anticoagulante EDTA 10% (ácido etilenodiamino tetra-acético), para determinação fibrinogênio, e 2,5mL em tubos sem anticoagulante, para dosagem sérica de uréia, creatinina, albumina, potássio, AGP e SAA. As coletas foram realizadas nos momentos de diagnóstico de DTUIF obstrutiva, pré desobstrução uretral (M0), 12 (M12), 24 (M24) e 48 (M48) horas após a desobstrução uretral²¹.

Para determinação de fibrinogênio e proteína plasmática total foram preenchidos dois microcapilares contendo sangue colhido com EDTA e posteriormente fechados com

fogo, com intuito de selar um dos lados. Logo após este procedimento, os capilares foram levados a microcentrífuga durante 5 minutos a 11.500rpm. Com um microcapilar foi aferida a proteína plasmática total (formada pelas frações de albumina, globulinas e fibrinogênio) pela técnica de refratometria (Refratômetro ATAGO). O segundo microcapilar foi colocado no banho-maria a 56°C durante 3 minutos com o objetivo de provocar a separação do fibrinogênio das demais proteínas plasmáticas. Após o tempo estipulado no banho-maria, a amostra foi centrifugada novamente durante 5 minutos com as mesmas especificações de velocidade e as proteínas restantes (frações albumina e globulinas) foram dosadas utilizando o mesmo método anterior (refratometria). Com o resultado das duas leituras, procedeu-se ao cálculo do fibrinogênio pela seguinte equação: $\text{Fibrinogênio} = \text{PPT} - \text{PP} \times 1000$, onde PPT é a proteína plasmática total (albumina, globulinas e fibrinogênio, obtidos da leitura do primeiro capilar); PP é a proteína plasmática (albumina e globulinas, obtida da leitura do segundo capilar) e a multiplicação por 1000 se deve ao fato de transformar a unidade de g/dL em mg/dL (que é a unidade comumente utilizada para o fibrinogênio)²¹.

Para dosagem de ureia, creatinina, albumina e potássio foram utilizados os kits Cobas C111 Ureia kit®, kit Cobas C111 Creatinina®, kit Cobas C111 Albumina® e kit Cobas C111 Potássio® respectivamente, no aparelho automatizado Cobas C111-Roche®, de acordo com as normas do fabricante. Para o exame hemogasométrico foi coletado 1 mL de sangue venoso heparinizado (heparina de alto peso molecular, não fracionada) em todos os momentos e analisados os gases sanguíneos, cálcio ionizado, sódio, pH, e hematócrito no aparelho Hemogasômetro Cobas b 121, Roche Diagnóstica-Brasil S.A.²¹. Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Unoeste.

As amostras de soro dos gatos foram acondicionadas em freezer -25°C e ficaram armazenadas em média seis meses até a análise das proteínas SAA e AGP. As análises foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Proteínas de Fase Aguda e Monitoramento não Invasivo da Reprodução e do Bem-Estar Animal da FMVZ-Unesp campus Botucatu, seguindo as normas do fabricante, com utilização dos Kit Cat Serum Amyloid A Elisa (LIFE-SAA-8) (Life Diagnostics®, EUA), adotando-se diluição 1:400, 1:800 e 1:2.500 para determinação da concentração sérica de SAA e Kit Cat Alpha-1-Acid Glycoprotein Elisa (LIFE-AGP-8) (Life Diagnostics®, EUA), com diluição de 1:40.000 para determinação da concentração sérica de AGP.

Foi obtida urina por meio de punção transabdominal (cistocentese), em porção caudal do abdômen, com o animal em decúbito dorsal, utilizando-se seringa de 10mL e agulha 25x7mm estéreis. Após, foi acondicionada em frasco plástico estéril, centrifugada a 1.200 rpm, durante 6 minutos e analisada pelo método semi-automático. Esta urina foi usada para urinálise pela técnica de tiras de teste reagente Combur-Test Roche® e determinação da U/PC pelo método UP/C Sensiprot®.

Após os animais serem classificados e divididos em grupos controle (hígidos) e obstruído (de acordo com os sinais clínicos apresentados). Os animais do grupo GO foram submetidos ao protocolo de desobstrução uretral. O animal foi anestesiado com propofol (dose 5mg/kg), via intravenosa, a urina foi colhida por cistocentese e então o pênis foi exposto, e observada a presença ou não de tampão uretral ou urólitos. Massagens foram realizadas a fim de promover a expulsão de possíveis tampões. Após foi feita tricotomia e anti-sepsia da região peniana, foi introduzida na uretra peniana distal a sonda uretral flexível com mandril TomCat® e com o auxílio de uma seringa de 10 ml com solução fisiológica NaCl 0,9% acoplada na sonda realizou-se hidropulsão suavemente para que ocorresse a desobstrução uretral e o tampão fosse empurrado para o interior da vesícula urinária. Em seguida realizou-se o procedimento de lavagem da vesícula urinária com solução fisiológica NaCl 0,9% a fim de remover os tampões e sedimentos. A sonda uretral foi fixada e permaneceu durante 48 horas⁶.

Simultaneamente ao processo de sondagem uretral o tratamento clínico foi instituído, corrigindo desequilíbrios eletrolíticos com base nos resultados de hemogasometria, realizada fluidoterapia com ringer lactato e administração de analgésico (Cloridrato de Tramadol 50mg/ml, dose 4mg/kg IV BID)²².

O tratamento convencional com antibioticoterapia foi realizado após os resultados de urocultura e antibiograma após os animais terem participado do projeto.

Todos os grupos de variáveis contínuas foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para comprovação do pressuposto de normalidade dos dados. Foram consideradas como paramétricas, as concentrações séricas de SAA, AGP, ureia, creatinina, albumina, potássio, relação proteína/creatinina urinária (UP/C), contagem de leucócitos na urina.

Foram consideradas como não paramétricas, as variáveis concentração plasmática de fibrinogênio, hematúria. Variáveis mensuradas como escores não foram submetidas ao teste de normalidade e foram consideradas como não paramétricas: Sangue oculto na urina, presença de células renais, vesicais, pelve renal e cristais na urina.

Para verificar a relação existente entre as proteínas de fase aguda e as demais variáveis recorreu-se a análise de correlação de Pearson para variáveis paramétricas (contínuas) e variáveis não paramétricas (escores). Para comparar os resultados do SAA, AGP e albumina entre momentos recorreu-se ao teste de Análise de Variância para medidas repetidas com contrastes pelo método de Tukey e ajustes pelo método de Bonferroni²³. As comparações entre momentos para as concentrações plasmáticas de fibrinogênio foram realizadas pelo teste de Friedman. As análises foram conduzidas no Programa R v. 3.6.1 e pacotes acessórios. Considerou-se valor de significância de 5%²⁴.

RESULTADOS

A avaliação do score clínico ocorreu de acordo com a tabela 1. A pontuação do score clínico para gatos hígidos foi 11 e para os gatos com DTUIF obstrutiva foram pontuados, 11,7% (2/17) dos gatos com 10, 23,5% (4/17) dos gatos com 9, 5,8% (1/17) dos gatos com 8, 5,8% (1/17) dos gatos com 7, 11,7% (2/17) dos gatos com 6, 5,8% (1/17) dos gatos com 5, 11,7% (2/17) dos gatos com 4, 11,7% (2/17) dos gatos com 2, 5,8% (1/17) dos gatos com 1 e 5,8% (1/17) dos gatos com 0. Dentre essa classificação, 17,6% (3/17) dos gatos apresentaram normorexia, 35,2% (6/17) apresentaram hiporexia, 47% (8/17) apresentaram normorexia, 53% (9/17) dos gatos apresentaram êmese, 47% (8/17) dos gatos não apresentaram êmese, 64,7% (11/17) dos gatos apresentaram letargia, 5,8% (1/17) dos gato apresentou inconsciência e 29,5% (5/17) dos gatos apresentaram estado mental normal, 23,5% (4/17) dos gatos apresentaram ventroflexão e 76,5% (13/17) apresentaram posição de cabeça normal, 11,7% (2/17) dos gatos estavam normohidratados, 23,5% (4/17) estavam levemente desidratados, 47% (8/17) estavam moderadamente desidratados e três 17,6% (3/17) estavam gravemente desidratados.

O tempo em horas de obstrução uretral até o momento do atendimento clínico foi mensurado nos 17 gatos com DTUIF obstrutiva, sendo que, 17,6% (3/17) dos animais apresentaram 12 horas de obstrução uretral, 23,5% (4/17) dos gatos ficaram obstruídos durante 24 horas, 11,7% (2/17) apresentaram obstrução uretral de 36 horas, 41,1% (7/17) permaneceram obstruídos durante 48 horas e 5,8% (1/17) apresentaram obstrução de 60 horas.

Os resultados das médias de tendência central, valores mínimos e máximos e dispersão dos dados de exames bioquímicos (creatinina, ureia, albumina e potássio),

proteínas de fase aguda, urinálise e UP/C avaliados nos gatos obstruídos (Grupo GO) e gatos hígidos (Grupo GC), que foram correlacionados, estão sumarizados nas tabelas 2 e 3.

Quando comparadas as concentrações séricas de SAA e AGP nos gatos obstruídos, as medias foram significativamente maiores do que no grupo GO no M0 (Figura 1).

Em relação as concentrações séricas das PFAs quando comparadas entre os momentos de coleta, houve diferença significativa apenas nas concentrações de AGP ($p=0.0109$), no M24 (Figura 2). As outras PFAs analisadas não apresentaram significância, SAA ($p=0.1778$) (Figura 3), Fibrinogênio ($p=0,6688$) (Figura 4), albumina ($p=0,193$) (Figura 5).

Quanto às análises entre momentos das variáveis ureia e creatinina houve diferença significativa ($p < 0.05$) entre M0 e M48 para ureia e entre M0 e M12, M0 e M24, M0 e M48 para creatinina (Tabela 2).

Não houve diferença significativa entre momentos das variáveis de urinálise (sangue oculto, células da pelve, células renais, células vesicais, leucócitos, hemácias e cristais) (Tabela 3).

As correlações entre as concentrações séricas de Amilóide A Sérico e as variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0, M12, M24 e M48 estão descritas na tabela 4. As correlações entre as concentrações séricas de Alfa 1 Glicoproteína Ácida nos M0, M24 e M48 estão sumarizados na tabela 5. As correlações entre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio e as variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0 e M48 estão apresentadas na tabela 6. As correlações entre as concentrações séricas de albumina e as variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0, M12, M24 e M48 estão descritas na tabela 7.

DISCUSSÃO

Na ocorrência de inflamação sistêmica há elevação das concentrações séricas das proteínas de fase aguda positivas¹², no presente estudo foi observado que a concentração sérica de Amilóide A Sérico no M0 do grupo GO aumentou 13x em relação a concentração sérica de SAA no grupo GC e que a concentração sérica de Alfa 1 Glicoproteína Ácida no M0 do grupo GO elevou-se em 19x comparada à concentração sérica do grupo GC, estes resultados corroboram com a literatura que classifica a SAA e a AGP como proteínas de fase aguda positivas principais na espécie felina¹⁵, além de contribuir no monitoramento clínico do processo inflamatório causado pela DTUIF obstrutiva.

A concentração plasmática de fibrinogênio apresentou aumento de 1,5x comparando o M0 do grupo GO com o grupo GC, concordando com Martinez-Subiela et. al., 2001¹⁹ que afirmam que o fibrinogênio é uma proteína de fase aguda positiva *minor* e também evidencia a sua reação ao processo inflamatório dos gatos com DTUIF obstrutiva.

A concentração sérica de Amilóide A Sérico apresentou-se elevada nos M0, M12 e M24, apresentando redução somente no M48, corroborando com SAZAKI et. al., 2013²⁵ que também observaram o aumento na concentração sérica de SAA 3 a 6 horas após indução de inflamação e pico em 21 a 24 horas após. Houve diferença significativa na concentração de Alfa 1 Glicoproteína Ácida somente no M24 do grupo GO comparada aos outros momentos avaliados, dado que corrobora com Kajikawa et. al., 1999²⁶ que também observaram aumento mais tardio na concentração sérica de AGP. Baseado neste desempenho das PFAs é possível avaliar o perfil da inflamação e a recuperação clínica apresentada pelos gatos com DTUIF obstrutiva.

A concentração sérica de albumina no grupo GO se manteve abaixo dos parâmetros de referência para a espécie nos quatro momentos avaliados indicando que os gatos com obstrução uretral apresentaram inflamação sistêmica e corroborando com a literatura que a classifica como uma proteína de fase aguda negativa¹².

Durante a obstrução uretral ocorre interrupção do fluxo urinário, redução da taxa de filtração glomerular e acúmulo de toxinas urêmicas no sangue, culminando em azotemia pós renal ^{27 28}. Neste estudo foram observadas diferenças significativas das concentrações séricas de uréia e creatinina após desobstrução uretral, no M48 houve redução de 42,33% da concentração sérica de uréia e 68,05% da concentração sérica de creatinina relacionadas ao M0, corroborando com estudo previamente realizado onde Neri et. al., (2016)²⁹ observaram aumento significativo de creatinina antes da desobstrução uretral e redução após o tratamento clínico.

Ainda em relação a ureia e creatinina, neste estudo foram observadas correlações positivas de SAA com ureia, creatinina e tempo de obstrução nos M0 e M12, o que corrobora com estudo realizado por Kajikawa et. al., (1999)²⁶ que relataram elevação da concentração sérica de SAA em pacientes com afecções do sistema urinário e doença renal. Além disso, um estudo realizado em seres humanos com cistite observou que 90% dos pacientes apresentaram concentrações séricas de amiloide A sérico acima do limite de detecção³⁰, demonstrando a sensibilidade da SAA frente às alterações do sistema urinário.

A Amilóide A sérica é uma proteína de fase aguda positiva aumentando sua concentração durante o processo inflamatório sistêmico e a albumina é uma proteína de fase aguda negativa, que diminui sua concentração sérica na inflamação. A redução da síntese de albumina permite que os aminoácidos sejam utilizados na produção das PFAs positivas¹⁹, corroborando com os dados deste estudo que SAA e albumina apresentaram correlação negativa moderada no M0, que pode estar relacionado com a redução da sua síntese, além da correlação negativa moderada de albumina com hematúria indicando redução da sua concentração no período de inflamação no M0 e posteriormente apresentou correlação negativa moderada com ureia, creatinina, demonstrando recuperação clínica no M48.

Em gatos obstruídos, a reação inflamatória no trato urinário estimula uma resposta sistêmica de citocina pró-inflamatória, suficiente para ativar os mecanismos hepáticos que sintetizam as proteínas de fase aguda^{11, 12, 13, 14}. No presente estudo a AGP correlacionou-se positivamente com tempo de obstrução no M0 e ainda houve correlação positiva moderada de AGP com ureia, creatinina no M0, com ureia no M24 e M48, indicando assim que o aumento dessa proteína está relacionada com quadro de reação inflamatória sistêmica mais intensa tendo em vista que está correlacionada com o tempo de obstrução, onde ocorre diminuição do fluxo sanguíneo e liberação de mediadores inflamatórios, causando espasmos musculares, edema e dor³¹.

Ocorreu também correlação positiva moderada de AGP com ureia, creatinina no M0, com ureia no M24 e M48 corroborando com Kajikawa et. al., (1999)²⁶, que observaram que as concentrações de AGP foram elevadas em gatos internados que apresentaram inflamação induzida.

Devido ao bloqueio do fluxo urinário ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular ocasionando desequilíbrio eletrolítico e ácido-básico, no presente estudo foram observadas correlações positivas entre AGP e potássio no M0, indicando a gravidade do estado clínico, corroborando com estudo prévio onde foi observado que a hiperpotassemia é um achado comum em gatos obstruídos²⁸.

Em relação aos achados de urinálise nenhum é patognomônico para DTUIF, sendo assim é possível identificar hematúria e proteinúria que podem piorar ao longo do dia, neste estudo os gatos apresentaram correlação positiva entre SAA e células vesicais no M24 o que pode indicar trauma na parede da bexiga ocasionado pela sonda uretral piorando o quadro de inflamação sistêmica apresentada por estes pacientes⁶.

A concentração plasmática de fibrinogênio apresentou no M0 correlação positiva com ureia e creatinina, além de correlações positivas no M48 com AGP, SAA, UP/C e glicosúria, demonstrando relação com as alterações sofridas pelos gatos com DTUIF obstrutiva, ainda, o fibrinogênio está envolvido na homeostase e na reparação tecidual¹¹ na ocorrência de inflamação sistêmica sua concentração plasmática pode aumentar em até 25%¹⁹.

CONCLUSÃO

As proteínas de fase aguda Amilóide A sérico, Alfa 1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio e a albumina podem ser utilizadas como biomarcadores do processo inflamatório sistêmico de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva, colaborando no monitoramento do tratamento clínico instituído.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) a concessão da bolsa de estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartges, JW. et al. Pathophysiology of Urethral Obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1996;26(2):255–264.
2. Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP. Feline lower urinary tract disorders – definitions of terms and concepts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26:169–179.
3. Westropp JL, Buffington, TCA, CHEW D. Feline Lower Urinary Tract Diseases In: Ettinger, S.J. e Feldman, E.C. (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th Ed., St. Louis: Elsevier Saunders. 2005;2:1828-2850.
4. Bartges JW. Pathophysiology of urinary obstruction. In: Bartges, J.W.; Polzin, D.J. editors. *Nephrology and Urology in Small Animal*. Iowa: Wiley-Blackwell. 2011;707–709.
5. Segev G, Livne H, Ranen E, Lavy E. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *Journal of Feline Medicine Surgery*. 2011;13:101-108.
6. Reche Jr., A.; Camozzi, R.B Doença do Trato Urinário Inferior dos felinos/ Cistite Intersticial. In: JERICO, M.M; ANDRADE, J.P; KOGIKA, M.M *Tratado de Medicina Interna de cães e gatos*. 1. Ed Rio de Janeiro: Roca, vol 2, p 1483-1492, 2015
7. King PH. Controle dietético da DTUIF. *Revista Clínica Veterinária*, São Paulo. 2005;5(55):26-27.
8. Gerber B, Eichenberger S, Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2008; 10: 16-23.
9. Nelson RW, Couto CG. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários. In: *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Elsevier, p 609-696, 2010.
10. Birder LA, Barrick SR, Roppolo JR, et al. Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F423–9.
11. Murata, H.; Shimada, N.; Yoshioka, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal*, London, v. 168, p. 28-40, 2004.
12. Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol.* 2005;34(2):85-99. doi:10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x
13. Gruys, E.; Toussaint, MJM. Monitoring Animal Hygiene, Welfare and Health by Analytes of the Acute Phase Reaction. Non-specific Assessment of Infection, Inflammation, Bruising, Stress and Starvation. *Proceedings 19th ESVP Meeting*; Thessaloniki, Greece. p. 113–131, 2001.

14. Eckersall, P. Proteínas, Proteômica e as Proteinemias. Em Kaneko, J., Harvey, J. & Bruss, M. Em Bioquímica Clínica de Animais Domésticos. 6. ed. EUA: Elsevier, 2008, cap. 5, p.117-155.
15. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, London 2010;185:23-27.
16. Santos IFC, Alberto DS. Proteínas de fase aguda em cães e gatos. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v.17, n.1, p. 55-62, jan./mar. 2014.
17. Vilhena H., Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Vieira L, Pastor J, Silvestre-Ferreira AC. Acute phase proteins response in cats naturally infected with *Hepatozoon felis* and *Babesia vogeli*. *Vet. Clin. Pathol.*, v.48, n.1, p.72-76, 2017.
18. Yuki M, Itoh H, Takase K. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge. 2010; 39: 65-71.
19. Martínez-subiela, S. et al. Proteínas de fase aguda: conceptos básico y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. *Anales de Veterinaria da Murcia*, Murcia. 2001; 17:97-114.
20. Brown SA, Henik RA. Hipertensão Sistêmica. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. *Manual de Cardiologia para Cães e Gatos*. São Paulo:Editora Rocca, 3ed., 2002.313-319.
21. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego: Academic Press, 6ed., 2008. 928p.
22. Andrade SMCF, *Manual de Terapêutica Veterinária Consulta Rápida*. 1. ed. São Paulo:Editora Rocca, 2017, 375p.
23. Bretz, F., Hothorn, T., Westfall, P. *Multiple Comparisons Using R*. Chapman and Hall/CRC, 2016.
24. R Core Team (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. Disponível em: <https://www.R-project.org>.
25. Sasaki K., Ma ZY., Khatlani TS., Okuda M., Inokuma H., Onishi T. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *Journal of Veterinary Medical Science* v.65, p.545–548, 2003.
26. Kajikawa T, Furuta A, Onishib T, Tajima T, Sugi S. Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Amsterdam.1999;68:91±98.
27. Finco, D.R.; Barsanti, J.A. Diet-Induced Feline Urethral Obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.14, p.529-536, 1984.

28. Segev G, Livne H, Ranen E, Lavy E. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *Journal of Feline Medicine Surgery*. 2011;13:101-108.
29. Neri AM, Machado LHA, Okamoto PTCG et al. Routine Screening Examinations in Attendance of cats with obstructive lower urinary tract disease. *Topics in companion animal medicine*. 2016:140-145.
30. Lannergård A, Friman G, Larsson A. Serum Amyloid A: A novel serum marker for the detection of systemic inflammatory response in cystitis. *The Journal of Urology*. 2003;170:804–806. doi:10.1097/01.ju.0000082220.23903.1f
31. Cooper ES. Controversies in the management of feline urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25(1) p. 130–137, 2015.

Lista de tabelas:

Tabela 1. Escore do estado clínico nos animais com DTUIF obstrutiva antes da desobstrução (M0).

Variável	Unidade
Apetite	0 = anorexia; 1 = hiporexia; 2 = normorexia
Vômito	0 = presente; 1 = ausente
Estado Mental	0 = inconsciente/excitação; 1 = deprimido; 2 = letárgico; 3 = normal
Posição da cabeça	0 = ventroflexão; 1 = normal
Pontuação máxima animal hígido: 7	

Tabela 2: Médias e desvios-padrão das variáveis paramétricas e medianas e desvios-interquartílicos das variáveis não paramétricas, valores mínimos e máximos de exames bioquímicos e proteínas de fase aguda dos gatos obstruídos (Grupo GO) nos momentos M0, M12, M24, M48 e dos gatos controles (Grupo GC).

Parâmetro	Momentos GO (N=17) Média $\pm$ Desvio Padrão Mín. – Máx.				Gatos controle (GC) (N=8)
	0	12	24	48	
Creatinina* (mg/dL)	10,08 $\pm$ 6,28 ^A	6,01 $\pm$ 5,06 ^B	5,27 $\pm$ 5,24 ^B	3,22 $\pm$ 4,55 ^B	1,36 $\pm$ 0,22
	2,00 – 20,80	0,9 – 15,50	0,9 – 15,55	0,8 – 16,60	1 – 1,7
Uréia* (mg/dL)	284,69 $\pm$ 146,06 ^A	223,70 $\pm$ 130,86	219,15 $\pm$ 155,80	164,17 $\pm$ 157,92 ^B	51,7 $\pm$ 8,0
	52,5 – 449,46	36,10 – 390,7	37,20 – 489,30	35,60 – 554,20	44,40 – 60,1
Albumina (mg/dL)	3,24 $\pm$ 0,55	3,22 $\pm$ 0,62	2,96 $\pm$ 0,82	3,14 $\pm$ 0,48	3,8 $\pm$ 0,31
	2,10 – 4,00	1,7 – 4,00	2,1 – 3,9	2,3 – 3,9	3,4 – 4,1
Potássio (mg/dL)	7,11 $\pm$ 2,28	5,66 $\pm$ 1,85	5,29 $\pm$ 1,43	5,10 $\pm$ 1,45	4,36 $\pm$ 0,2
	3,14 – 11,3	2,96 – 9,7	3,46 – 8,17	2,44 – 8,99	4,00 – 4,8
PFA					
SAA (ng/ml)	4409 $\pm$ 5090	7846 $\pm$ 9931	10492 $\pm$ 11938	8097 $\pm$ 13417	319 $\pm$ 563
	94,8 – 15752,5	189,6 – 15110,00	592,5 – 937,00	94,8 – 42722,5	89 – 189,6
AGP (ng/ml)	1083472 $\pm$ 691507	1303334 $\pm$ 695567	1378480 $\pm$ 737340	1226260 $\pm$ 690070	559890 $\pm$ 298060
	44560 – 2093720	31440 – 2093720	2093720 – 171640	2093720 – 341400	7599600–173520

*Valores expressos como mediana $\pm$ desvio interquartílico.

Letras diferentes apresentam diferença estatística entre momentos.

Tabela 3: Médias e desvios-padrão das variáveis paramétricas e medianas e desvios-interquartílicos das variáveis não paramétricas de urinálise dos gatos obstruídos (Grupo GO) nos momentos M0, M12, M24, M48 e dos gatos controles (Grupo GC).

Parâmetro	Momentos GO (N=17)				Gatos controles (GC) (N=8)
	0	12	24	48	
UP/C	1,49±0,86	1,65±1,18	1,55±1,20	1,32±0,88	0±0
Sangueoculto*	3,58±0,87	3,56±0,72	3,43±0,81	3,41±0,79	0±0
Celulaspelve*	0,23±0,56	0,06±0,25	0,25±0,77	0,05±0,24	0±0
Celulasrenais*	1,00±0,70	0,87±0,34	0,80±0,67	1,00±0,61	0±0
Celulasvesicais*	1,11±0,60	1,00±0,36	0,75±0,44	0,82±0,39	0±0
Leucocitos(/campo)	19,88±22,67	12,93±6,29	43,41±122,03	18,11±13,32	0±0
Hemácias(/campo)	451,17±140,35	422,18±172,65	354,50±223,16	331,58±217,93	0±0
Cristais*	0,70±1,04	0,06±0,25	0,25±0,57	0,41±1,00	0±0

* Valores expressos como mediana ± desvio interquartílico.

Tabela 4: Correlações de concentrações séricas de Amilóide A Sérico (SAA) e variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0, M12, M24 e M48.

VARIÁVEIS		rho	p- value
SAA	M0		
	Creatinina	0.695	0.002
	Ureia	0.611	0.011
	AGP	0.629	0.008
	Fibrinogênio	0,616	0,010
	Tempo de obstrução	0,545	0,028
	Albumina	-0.511	0.04
	Leucocitúria	-0,531	0,033
	M12		
	Creatinina	0.558	0.024
	Uréia	0.546	0.028
	M24		
	Células vesicais	0,664	0,006
	M48		
	AGP	0.540	0.030

Tabela 5: Correlações de concentrações séricas de Alfa 1 Glicoproteína Ácida (AGP) e variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0, M24 e M48.

	VARIÁVEIS	rho	p- value
AGP	M0		
	Creatinina	0.672	0.003
	Ureia	0.614	0.008
	Potássio	0.510	0.043
	Tempo de obstrução	0,569	0,016
	M24		
	Uréia	0.534	0.026
	Potássio	0.533	0.049
	M48		
	Ureia	0.470	0.056

Tabela 6: Correlações de concentrações plasmáticas de fibrinogênio e variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0 e M48.

	VARIÁVEIS	rho	p- value
Fibrinogênio	M0		
	Creatinina	0,544	0,023
	Ureia	0,616	0,010
	M48		
	Creatinina	0,602	0,013
	Ureia	0,640	0,007
	Potássio	0,699	0,002
	AGP	0,583	0,017
	UP/C	0,496	0,050
	Glicosúria	0,570	0,020
	SAA	0,748	0,001

Tabela 7: Concentrações séricas de albumina e variáveis do Grupo Obstruído (GO) nos M0, M12, M24 e M48.

	VARIÁVEIS	rho	<i>p- value</i>
Albumina	M0		
	Hematúria	-0,557	0,019
	SAA	-0,563	0,022
	Potássio	-0,642	0,024
	M12		
	Células vesicais	0,519	0,039
	Uréia	-0,481	0,050
	M24		
	Hematúria	0,600	0,013
	M48		
	Creatinina	-0,514	0,034

Lista de figuras

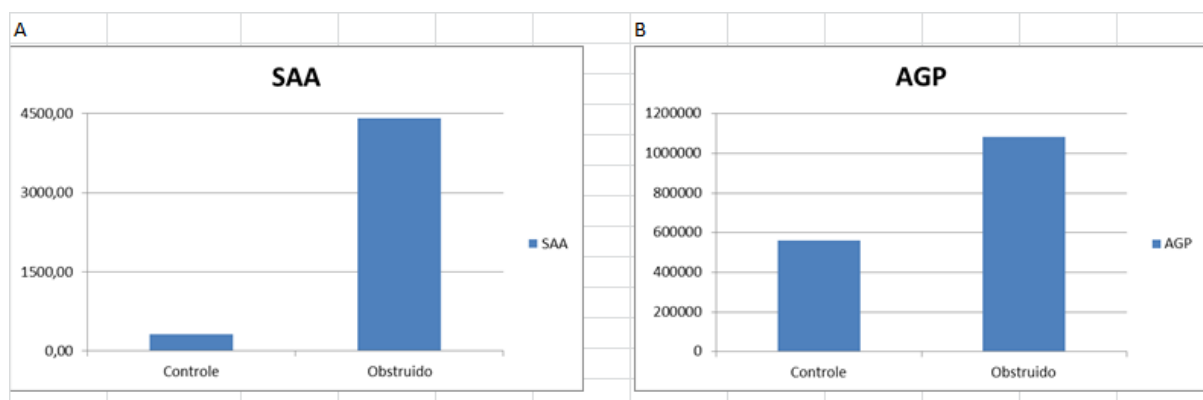


Figura 1: Concentração sérica média de SAA em gatos controles e gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva no M0 (A). Concentração sérica média de AGP em gatos controles e gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva no M0 (B).

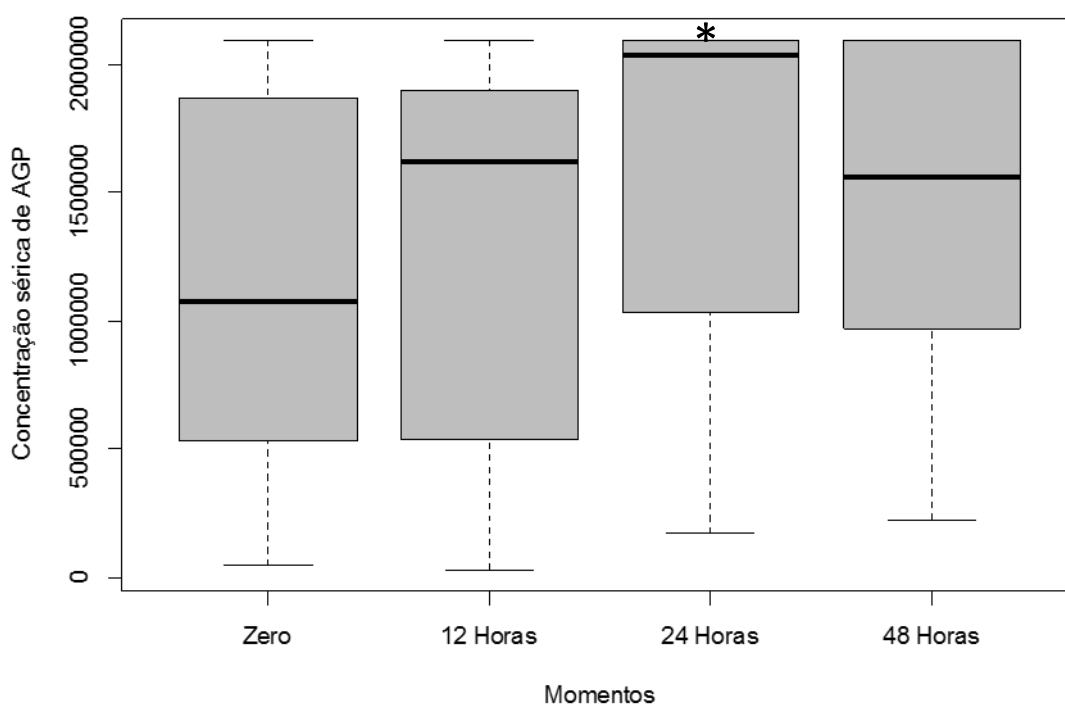


Figura 2: Concentração de AGP entre momentos em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

* Indica que houve diferença estatística neste momento em relação aos outros momentos.

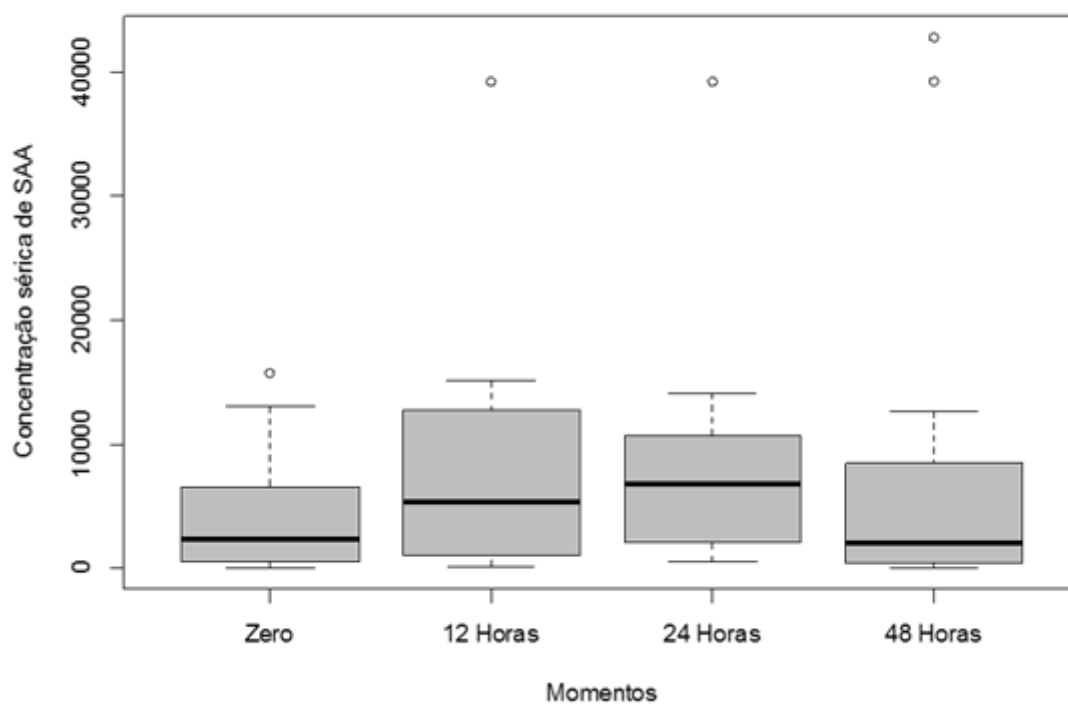


Figura 3: Concentração de SAA entre momentos em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

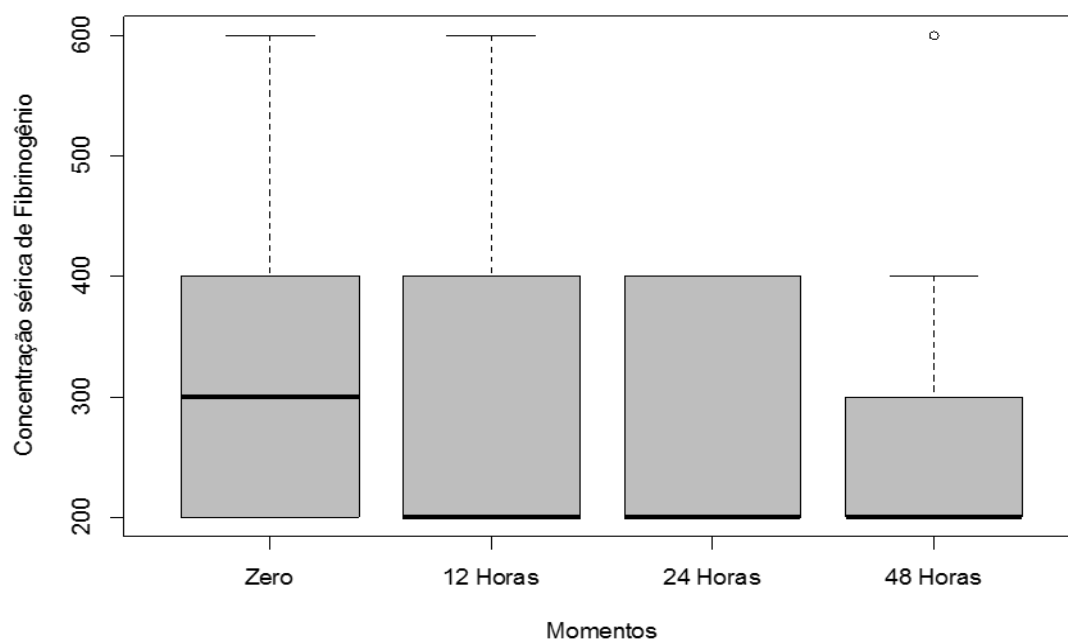


Figura 4: Concentração de fibrinogênio entre momentos em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

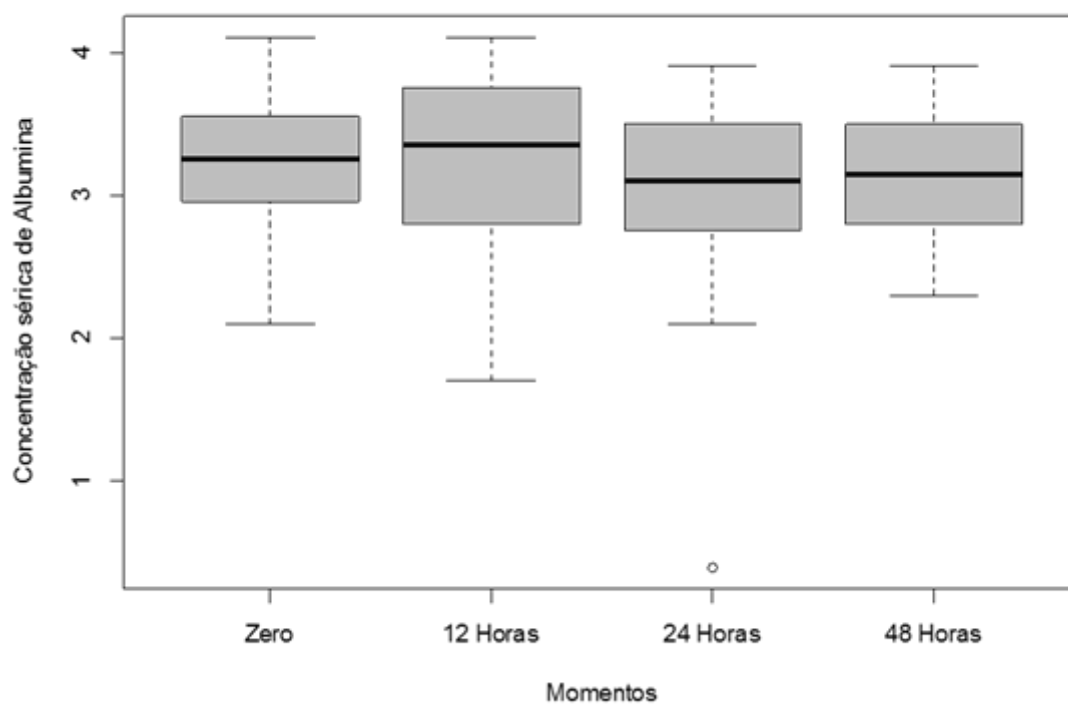


Figura 5: Concentração de albumina entre momentos em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

CAPITULO III

CONCLUSÕES FINAIS

As proteínas de fase aguda, Amilóide A Sérico, Alfa 1 Glicoproteína Ácida, fibrinogênio e albumina podem ser utilizadas como biomarcadores da inflamação sistêmica e no monitoramento do tratamento clínico de gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: A new stone age. *N Z Vet J.*; 61(4):212–6. Epub 2013/ 03/15, 2013.

ALVES, A. E. et al. Leucogram and acute phase protein concentrations in queens submitted to conventional or videolaparoscopic ovariectomy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 62, n.1, p. 86-91, 2010.

BALBINOT, P.; VIANA, J. A.; BEVILAQUA, P. D.; SILVA, P. S. A. Distúrbio urinário do trato inferior de felinos: caracterização de prevalência e estudo de caso-controle em felinos no período de 1994 a 2004. *Ceres*. v.53, n. 310, p.549-558, 2006.

BARSANTI, J.A.; LEES, G.E.; WILLARD, M.D. & GREEN, R.A. Urinary disorders. In: WILLARD M.D. & TVEDTEN H. (EDS), *SMALL ANIMAL CLINICAL DIAGNOSIS BY LABORATORY METHODS*. 4th ed. W.B. Saunders, Missouri, p.135-164, 2004.

BARTGES, J. W. et al. Pathophysiology of Urethral Obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 26, n. 2, p. 255–264, 1996.

BARTGES, J.W.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; KIRK, C.; ALLEN, T.A.; BROWN, C. Methods for evaluating treatment of uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 29(1):45–57, 1999.

BARTGES, J.W. Pathophysiology of urinary obstruction. In: Bartges, J.W.; Polzin, D.J. editors. *Nephrology and Urology in Small Animal*. Iowa: Wiley-Blackwell; p. 707–709, 2011.

BARTGES, J. W. Feline calcium oxalate urolithiasis: Risk factors and rational treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. n. 18, p. 712–722, 2016.

BENCE, L.M.; ADDIE, D.D.; ECKERSALL, P.D. An immunoturbidimetric assay for rapid quantitative measurement of feline alpha-1-acid glycoprotein in serum and peritoneal fluid. *Veterinary Clinical Pathology* v.34, p.335–341, 2005.

BENNET, M.; SCHMID, K. Immunosuppression by human plasma alpha 1-acid glycoprotein: Importance of the carbohydrate moiety. *ProcNatl Acad SciUSA*; 77.p.6109–6113, 1980.

BIRDER, L.A.; BARRICK, S.R.; ROPPOLO, J.R., et al. Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol*; 285:F423–9, 2003.

BOCHSLER, P.N.; SLAUSON, D.O. Inflammation and repair of tissue. In: SLAUSON, D.O.; COOPER, B.J., Eds., *Mechanisms of Disease: A Textbook of Comparative General Pathology*, 3rd Edition, Mosby, St. Louis, 140-245, 2002.

BUFFINGTON, C.A.; TENG,B.; SOMOGYI, G.T. Norepinephrine content and adrenoceptor function in the bladder of cats with feline idiopathic cystitis. *J Urol.*; 167(4):1876–1880, 2002.

BUFFINGTON, C.A. Developmental influences on medically unexplained symptoms. *Psychother Psychosom*; 78:139–44, 2009.

CECILIANI, F.; GROSSI, C.; GIORDANO, A.; POCACQUA, V.; PALTRINIERI, S. Decreased sialylation of the acute phase protein α 1-acid glycoprotein in feline infectious peritonitis (FIP). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 99, p.229–236, 2004.

CECILIANI, F., CERON, JJ, ECKERSALL, PD E SAUERWEIN, H. Proteínas de fase aguda em ruminantes. *Journal of Proteomics*, 75 (14), 4207-4231, 2012. doi: 10.1016 / j.jprot.2012.04.004

CERON, J.J.; ECKERSALL, P.D.; MARTINEZ-SUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* v.34, p.85–99, 2005.

COOPER, E.H.; STONE, J. Acute phase reactant proteins in cancer. *Adv Cancer Res*; 30.p.1–43, 1979.

COOPER, E.S. Controversies in the management of feline urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25(1) p. 130–137, 2015.

CRAY, C. et al. Acute Phase Response in Animals: A Review. *Med. Comp.*, v.59, n.6, p.517-526, 2009.

CUNNINGHAM, K.; ECKERSALL, P.D.; ADDIE, D.D.; SMITH, K.D. The structural heterogeneity of feline α -1-acid glycoprotein. *Veterinary Clinical Pathology* 33,p. 258–259, 2004.

DALLA VESTRA, M.; MUSSAP, M.; GALLINA, P. et. al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, v.16(Suppl 1): p.78–82, 2005.

EASTON, J.A.; HARDWICKE, J.; WHITEHEAD, P.H. The estimation of two α 1 glycoproteins (orosomucoid and other α 1–acid glycoprotein) in health and disease. *J Clin Pathol*. V.15: p.585–590, 1962.

ECKERSALL, P. D. Proteins, Proteomics and the Dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS M. L. (Eds). *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th ed. Burlington: Academic Press, p.117-155, 2008.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, London, v. 185, p. 23- 27, 2010.

FINCO, D.R.; BARSANTI, J.A. Diet-Induced Feline Urethral Obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.14, p.529-536, 1984.

GALVÃO, A. L. B.; ONDANI, A. C.; FRAZILIO, F. O.; FERREIRA, G. S. Obstrução uretral em gatos machos – revisão literária. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.4, n.1, p.1-6, 2010.

GANZ, P.A.; SHELL, W.E.; TOKES, Z.A. Elevation of a radioimmunoassay for alpha 1-acid glycoprotein to monitor therapy of cancer patients. *JNatl Cancer Inst*; 71: p.25–30, 1983.

GAHMBERG, C.G.; ANDERSSON, L.C. Leukocyte surface origin of human alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid). *J Exp Med*. v.148, p. 507–521, 1978.

GERBER, B.; BORETTI, F.S.; KLEY, S. et al. Evaluation of clinical and signs causes of lower urinary tract disease in European cats. *Journal of Small Animal Practice* v.46, p. 571-577, 2005.

GERBER, B.; EICHENBERGER, S.; REUSCH, C.E. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *Journal of Feline Medicine and Surgery* v.10, p.16-23, 2008.

GILLMORE, J.D.; LOVAT, L.B.; PERSEY, M.R., et al.: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 358: p.24–29, 2001.

GIMÉNEZ, A. A.; LAGUÍA, M. S. Radiologia e Ultrassonografia do Trato Urinário. In: CORTADELLA, O. *Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina*. 1ª ed. São Paulo: MedVet, Cap. 8, p. 79-93, 2012.

GUNN-MOORE, D.A.; SHENOY, C.M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* v.6, p.219-225, 2004.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.J.M. Monitoring Animal Hygiene, Welfare and Health by Analytes of the Acute Phase Reaction. Non-specific Assessment of Infection, Inflammation, Bruising, Stress and Starvation. *Proceedings 19th ESVP Meeting*; Thessaloniki, Greece. p. 113–131, 2001.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.J.M.; UPRAGARIN, N.; VAN EDEREN, A.M.; ADEWUYI, A.A.; CANDIANI, D.; NGUYEN, T.K.A. Sabeckiene (Balciute), J. Acute phase reactants, challenge in the near future of animal production and veterinary medicine. *Journal of Zhejiang University Science*. v.6B, 941–947, 2005.

HE, R.; SHEPARD, L.W.; CHEN, J.; PAN, Z.K.; YE, R.D. Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *Journal of Immunology* v.177, p.4072–4079, 2006.

HOLT, P.E. Enfermidades del tracto urinario inferior en gatos; tratamiento quirúrgico. *Edición Especial: Estudio Del Tracto Urinário*. Waltham Focus p. 42 – 47, 1998.

HOSTUTLER, R. A.; CHEW, J. D.; DIBARTOLA, S. P. Recent Concepts in Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal*, v. 35, p.147 – 170, 2005.

HOUSTON, D. M. Epidemiologia da urolitíase felina. *Veterinary Focus*, Boulogne, v. 17, n. 1, p. 4-9, 2007.

HURLEY, K.J. Tratamiento da emergencia de la obstrucción uretral felina. Edición Especial: Estudio del Tracto Urinário. *Waltham Focus* p.33 – 37, 1998.

KAJIKAWA, T.; FURUTA, A.; ONISHIB, T.; TAJIMA, T.; SUGI, S. Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Amsterdam, v. 68, p. 91-98, 1999.

LARSON, J; KRUGER, J.M.; WISE, A.G., et al. Nested case-control study of feline calicivirus viruria, oral carriage, and serum neutralizing antibodies in cats with idiopathic cystitis. *J Vet Intern Med*; 25(2): 199–205, 2011.

LARSON, M. M. Rins e Ureteres. In: O'BRIEN, R.; BARR, F. *Manual de Diagnóstico por Imagem Abdominal de Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, Cap. 16, p. 229-252, 2012.

LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; PUSOONTHORNTHUM, R.; KIRK, C.A.; ULRICH, L.K.; et al. Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc.*; 219(9):1228–37, 2001.

LIBERT, C.; BROUCKAERT, P.; FIERS, W. Protection by alpha 1-acid glycoprotein against tumor necrosis factor-induced lethality. *J Exp Med*,180:1571–1575, 1994.

LOGDBERG, L.; WESTER, L. Immunocalins: a lipocalin subfamily thatmodulates immune and inflammatory responses. *Biochimica Biophysica Acta* 1482, p. 284–297, 2000.

LULICH, J.P.; KRUGER, J.M.; MACLEAY, J.M.; MERRILLS, J.M.; PAETAU ROBINSON, I.; ALBASAN, H., et al. Efficacy of two commercially available, low-magnesium, urine-acidifying dry foods for the dissolution of struvite uroliths in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 243(8):1147–53, 2013.

LUND, H.S.; SAEVIK, B.K.; FINSTAD, O.W.; et al. Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *J feline Med Surg*; 18:483–91, 2016.

MARTÍNEZ-SUBIELA, S. et al. Proteínas de fase aguda: conceptos básico y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinária. *Anales de Veterinaria da Murcia*, Murcia, v. 17, p. 97-114, 2001.

MARTINS, G.S et al. Avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica de felinos com doença do trato urinário inferior. *Ciências Agrárias*, Londrina, v. 34, n. 5, p. 2349-2356, set./out. 2013

MARKWELL, P.J.; BUFFINGTON, C.A., SMITH, B.H. The effect of diet on lower urinary tract diseases in cats. *The Journal of Nutrition* v.12, n.128, p.2753-2757,1998.

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal*, London, v. 168, p. 28-40, 2004.

NELSON, R. W. ; COUTO, C.G. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários. In: *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Elsevier, p 609-696, 2010.

NEVINS, J.; MAI, W.; THOMAS, E. Associations between ultrasound and clinical findings in 87 cats with urethral obstruction. *Vet Radiol Ultrasound*, p.1-9, 2015.

OLIVEIRA J.L.P. Uretrostomia perineal em felinos: revisão. *Clínica Veterinária* 4:38-42, 1999.

OLIVEIRA, M. R. B.; Silva, C. R. A.; JESUS, K. C. D.; et al. Diagnosticando a cistite idiopática felina: Revisão. *PUBVET*, v.11, n.9, p. 864-876, 2017.

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; KRUGER, J.M.; POLZIN, D.J.; JOHNSTON, G.R.; KROLL, R.A. Medical dissolution of feline struvite urocystoliths. *J Am Vet Med Assoc*. 196(7):1053–63, 1990.

OSBORNE, C.A.; KRUGER J.M.; LULICH, J.P. Feline lower urinary tract disorders – definitions of terms and concepts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 26: 169–179, 1996.

OSBORNE, C.A. In: Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed? *Journal of Feline Medicine Surgery*. 2:75-82, 2000

OTTENJANN, M., WEINGART, C., ARNDT, G., KOHN, B. Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.20, 1143–1150, 2006.

PALTRINIERI, S., GIORDANO, A., CECILIANI, F., SIRONI, G. Tissue distribution of a feline AGP related protein (fAGPrP) in cats with feline infectious peritonitis (FIP). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. v.6, p.99–105, 2004.

PALTRINIERI, S. Early biomarcadores de inflamação em cães e gatos: A proteína de fase aguda. *Comunicações de Pesquisa Veterinária*, v.31, n.1, p.125-129, 2007a.

PALTRINIERI, S. The feline acute phase reaction. *Veterinary Journal* v. 177, p. 26-35, 2008.

PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P.; HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research, Les Ulis*, v. 35, p. 163-187, 2004.

RECHE Jr., A.; HAGIWARA, M.; MAMIZUKA, E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* v.35, n.2, p.34-40, 1998.

RECHE Jr., A.; BUFFINGTON, C.A.T. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* v.159, p.1045-1047, 1998.

RECHE Jr., A.; CAMOZZI, R.B Doença do Trato Urinário Inferior dos felinos/ Cistite Intersticial. In: JERICO, M.M; ANDRADE, J.P; KOGIKA, M.M Tratado de Medicina Interna de cães e gatos. 1. Ed Rio de Janeiro: Roca, vol 2, p 1483-1492, 2015

ROSA, R. M.; MESTRINHO, L. A. P. Proteínas de fase aguda em gatos. *Cienc. Rural* vol.49 no.4 Santa Maria, 2019. Epub 18 de abril de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20180790>

SANTOS, I. F. C.; ALBERTO, D. S. Proteínas de fase aguda em cães e gatos. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama*, v.17, n.1, p. 55-62, jan./mar. 2014.

SASAKI, K.; MA, Z.Y.; KHATLANI, T.S.; OKUDA, M.; INOKUMA, H.; ONISHI, T. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *Journal of Veterinary Medical Science* v.65, p.545–548, 2003.

SEGEV, G.; LIVNE, H.; RANEN, E., LAVY, E. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *Journal of Feline Medicine Surgery*, v.13, p.101-108, 2011.

SELTING, K.A; OGILVIE, G.K.; LANA, S.E.; FETTMAN, M.J.; K.L. Mitchener, K.L.; HANSEN, K.L., et al.: Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumorbearing cats. *J Vet Int Med.* v.14, p.503–506, 2000.

SERIN, G.; ULUTAS, P. A. Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anoestrous bitches after ovariohysterectomy. *Veterinary record, London*, p. 20-22, 2010.

SILVA, V.C.; MAMPRIM, M.J.; VULCANO, L.C. Ultra-sonografia no diagnóstico das doenças renais em pequenos animais. *Veterinária e Zootecnia.* v. 15, n. 3, p.435-444, 2008.

SILVA, A. C.; MUZZI, R. A. L.; OBERLENDER, G.; MUZZI, L. A. L.; COELHO, M. de R., HENRIQUE, B. F. Cistite idiopática felina: revisão de literatura. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama*, v. 16, n. 1, p. 93-96, jan./jun. 2013.

STELLA, J.L.; LORD, L.K.; BUFFINGTON, C.A. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc*; 238:67–73, 2011.

SUTHERLAND-SMITH, J. Bexiga e Uretra. In: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M. A. Atlas de Ultrassonografia de Pequenos Animais. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan. Cap. 11, p. 363-381, 2011.

TAMAMOTO, T.; OHNO, K.; TAKAHASHI, H.; NAKASHIMA, K.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. J Vet Diagn Invest. v. 25 (3): p.428-32, 2013.

THOMAS, J.S. Protein electrophoresis. In: Feldman, B.F.; Zinkl, J.G.; Jain, N.C. (Eds.), Schalm's Veterinary Hematology, 5 ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 899–903, 2000.

TIZARD, I. Imunidade inata: mediadores pró-inflamatórios e antimicrobianos / respostas sistêmicas à inflamação. Em Imunologia Veterinária. 9.ed. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier, 2013b. Rachar. 4, p.31-40.

VAC, M. H. Sistema Urinário / Rins, Ureteres, Bexiga Urinária e Uretra. In: CARVALHO, C. F. Ultrassonografia em Pequenos Animais. 2ª ed. São Paulo: Roca. Cap. 10, p. 133-181, 2016.

WARE, W. A. Manifestações Clínicas das Doenças do Trato Urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap. 47, p. 617-624.

WESTROPP, J.L.; WELK, K.; BUFFINGTON, C.A. Adrenal abnormalities in cats with feline interstitial cystitis. J Urol; 169:258, 2003.

WESTROPP, J.L.; BUFFINGTON, T.C.A.; CHEW, D. Feline Lower Urinary Tract Diseases In: Ettinger, S.J. e Feldman, E.C. (eds.) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th Ed., St. Louis: Elsevier Saunders v.2, p. 1828-2850, 2005.

WESTROPP, J.L.; DELGADO, M.; BUFFINGTON, T. Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 2019, Vol.49, p. 187-209, 2019.

WOUTERS, F.; BARROS, C.S.L.; WOUTERS, A.T.B. et al. Síndrome urológica felina: 13 casos. Ciência Rural v.28, n.3, p.497-500, 1998.

YOSHIDA, H., ARTHUR, H., BELL, K. Genetic polymorphism of cat (*Felis catus*) plasma orosomucoid. Biochemical Genetics. 35, 303–314, 1997.

YUKI, M.; ITOH, H.; TAKASE, K. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. Veterinary Clinical Pathology, Baton Rouge, v. 39, p. 65-71, 2010.