**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

JULIANA MARIOTTI GUERRA

**Doença renal policística autossômica dominante em
felinos da raça Persa: aspectos clínicos, laboratoriais
imagenológicos e genéticos**

**São Paulo
2014**

JULIANA MARIOTTI GUERRA

Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa:
aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Patologia

Área de concentração:

Patologia Experimental e Comparada

Orientador:

Prof. Dr. Bruno Cogliati

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2990
FMVZ

Guerra, Juliana Mariotti
Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa: aspectos
clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos / Juliana Mariotti Guerra. -- 2014.
230 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2014.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.

Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Cogliati.

1. Rim policístico. 2. Ultrassonografia. 3. Mutação. 4. Eletrocardiografia. 5. Ecocardiografia.
I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa: aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos", protocolado sob o nº 1812010514, utilizando 252 (duzentos e cinquenta e dois) gatos, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Bruno Cogliati, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendum".

We certify that the Research "Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats: clinical, laboratory, and imaging and genetics characteristics", protocol number 1812010514, utilizing 252 (two hundred and fifty two) cats, under the responsibility Prof. Dr. Bruno Cogliati, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved "ad referendum".

São Paulo, 4 de junho de 2014.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GUERRA, Juliana Mariotti

Título: Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa: aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

ODE AO GATO

(...)”Não há unidade
como ele,
não tem
a lua nem a flor
tal textura:
é uma coisa
só como o sol ou o topázio,
e a elástica linha em seu contorno
firme e sutil é como
a linha da proa de uma nave.
Os seus olhos amarelos
deixaram uma só
ranhura
para jogar as moedas da noite.

(...) Eu não subscrevo.
Eu não conheço o gato.
Tudo sei, a vida e o seu arquipélago,
o mar e a cidade incalculável,
a botânica
o gineceu com os seus extravios,
o pôr e o menos da matemática,
os funis vulcânicos do mundo,
a casca irreal do crocodilo,
a bondade ignorada do bombeiro,
o atavismo azul do sacerdote,
mas não posso decifrar um gato.”

Pablo Neruda
Tradução: Eliane Zagury

AOS GATOS!

Das Utopias

“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”

Mario Quintana

Espelho Mágico

À minha **FAMÍLIA**, por sempre me incentivar a seguir meus sonhos!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Bruno Cogliati**, por todos os ensinamentos, oportunidades, apoio, e, principalmente, por acreditar na minha capacidade.

Ao **Prof. Dr. Luiz Fernando Onuchic**, por toda motivação e atenção dedicada à execução desse projeto.

A **Prof. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson** pela valorosa contribuição para as avaliações cardiológicas.

A toda equipe de campo **Alexandre Daniel, Arine Pellegrino, Mariana Freitas, Gabriel, Rebecca, Caio** pela disponibilidade e ajuda nas coletas.

A amiga e IC, **Natália Cavalca Cardoso**, pela amizade, alegria e enorme ajuda.

À **Maria Helena Pelissari, Maria Luisa Franchini, Samantha Ive Myashiro. Marli Elisabete Ferreira de Castro** e por todo o auxílio nas análises hematológicas, bioquímicas e urinárias.

A todos os professores do Departamento de Patologia da FMVZ-USP, principalmente, **Profa. Dra. Maria Lúcia Zaidan Dagli, Prof. Dr. Paulo Cesar Maiorka, Profa. Dra. Lilian Rose Marques de Sá, Prof. Dr. José Luiz Catão Dias, Profa. Dra. Eliana Reiko Matushima, Prof. Dr. Frederico Azevedo da Costa Pinto, Prof. Dr. Idércio Luiz Senhorini**, pela contribuição na minha formação profissional na área de patologia animal.

Aos maravilhosos amigos de laboratório **Tereza, Elizangela, Fernanda, Vanessa, Shirlei, Taynã, Cintia, Ju Ávila, Marina Landi, Sarah** pelo companheirismo, amizade e apoio.

Aos queridos amigos **Lu Torres, Carol Gonçalves, Dani Sanches, Ma Gimeno, Fe Ampuero, Alessandra, Evelin**, aprimorandos, residentes e ex-residentes do departamento, pelos momentos passados juntos.

Aos amigos de pós-graduação **Adriana, Fernanda, Anna, Angélica, Cláudia, Atilio, Marcelo, Kátia, Marina, Ralph, Omar, Julieta** pelo companheirismo e apoio.

À todos os funcionários do Departamento de Patologia, especialmente, **Raimundo, Edson, Olívia, Cláudio e Luciano** pela cordialidade e pelos ensinamentos.

Às secretarias do Departamento de Patologia **Cláudia, Adriana, Cris e Milena** por todo o auxílio sempre prestado.

Aos **funcionários da biblioteca da FMVZ-USP** pelas correções e sugestões realizadas nesse trabalho.

À **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, onde realizei minha formação acadêmica e profissional e pela qual serei sempre grata e orgulhosa.

Aos funcionários e aprimorandas do Núcleo de Patologia Quantitativa do Instituto Adolfo Lutz **Suley Nonogaki, Neuza Kasumi Shirata Iso, Lidia Midori Kimura, Jéssica Abatzoglou Magno e Marília Abrantes**, por toda amizade, paciência, ensinamentos e apoio.

A **Marina Yoshi Saskamoto Maeda, Sônia Maria Miranda Pereira** e aos **Diretores Gerais do Instituto Adolfo Lutz** por possibilitarem e incentivarem meu aprimoramento científico.

Aos meus queridos amigos “Lutzianos” **Natália, Daniela, Sandra, Rodrigo e Leonardo** por toda amizade, alegria, ajuda e incentivo sempre.

Aos demais **funcionários do Centro de Patologia e de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz** pelo auxílio.

Aos amigos desde a graduação **Isis, Vanessa, Adriano, Cristina, Keila e Thaís** pelo companheirismo.

A **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio financeiro que permitiu a realização desse trabalho.

A **todos os proprietários e animais** que colaboraram com a realização desse estudo, sendo uma parte fundamental para conclusão da pesquisa.

Aos **membros da Banca Examinadora** que gentilmente aceitaram o convite de participar da avaliação desse projeto

A **toda minha família**, meus pais, avós, meu irmão, primas, Cilene e Camila pelo amor, carinho, apoio, amizade, compreensão e oportunidades e dedicação.

Ao meu namorado **Bruno Henrique Oliveira** por todo amor, companheirismo, força e apoio em todos os momentos.

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para que esse sonho se tornasse possível.

“L'ame a ses besoins comme le corps; l'un des plus grands besoins de l'homme, est celui d'avoir l'esprit occupé (...) Véritablement l'agitation où les passions nous tiennent, même durant la solitude, est si vive que tout autre état est un état de langueur auprès de cette agitation. Ainsi nous courons par instinct après les objets qui peuvent exciter nos passions, quoique ces objets fassent sur nous des impressions qui nous coûtent souvent des nuits inquiètes et des journées douloureuses; mais les hommes en général souffrent encore plus à vivre sans passions que les passions ne les font souffrir.”

DU BOS, Abbé Jean-Baptiste

RESUMO

GUERRA, J.M. **Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa: aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos.** [Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats: clinical, laboratory, imaging and genetics characteristics]2014. 230 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) felina é caracterizada pela presença de múltiplos cistos localizados em parênquima renal e, ocasionalmente, hepático e pancreático, sendo uma importante causa de doença renal crônica terminal. Ela é considerada a enfermidade congênita hereditária mais prevalente dos gatos domésticos, porém, os dados epidemiológicos e clínicos existentes no Brasil são escassos, o que torna o seu controle mais difícil no país. Da mesma forma, a DRPAD em humanos constitui-se na doença renal monogênica mais comum, acometendo 1 em cada 400 a 1.000 indivíduos, com curso clínico muito semelhante a doença em gatos. No presente estudo, 252 felinos da raça Persa e mestiços de Persa do Estado de São Paulo foram avaliados através de teste genético para DRPAD. Os resultados indicaram uma prevalência de apenas 6,35% de gatos portadores da mutação para DRPAD em heterozigose, valor abaixo dos índices registrados em outros países. Do total de animais, uma coorte de 82 felinos da região metropolitana de São Paulo foi selecionada para realização de exames físico, laboratoriais, imagenológicos e genéticos. Estes animais foram separados em dois grupos de acordo com a presença (n=12) ou ausência (n=70) de alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística. A sensibilidade e a especificidade entre o teste molecular e o exame ultrassonográfico para DRPAD nos animais estudados foram ambas de 100%. Os animais com alterações genéticas e ultrassonográficas indicativas de doença renal policística autossômica dominante apresentaram aumento significativo no valor de cálcio total sérico, fração de excreção urinária de cálcio e de sódio ($p=0,0219$; $p=0,0275$; $p=0,0032$, respectivamente). Os demais parâmetros clínicos e laboratoriais não diferiram entre os dois grupos de animais. O exame ecocardiográfico revelou que casos de hipertrofia miocárdica foram mais frequente entre os animais positivos para DRPAD ($p=0,0001$). Dessa forma, é possível concluir que exames de triagem ultrassonográfica e/ou molecular devem ser utilizados para o diagnóstico de animais com DRPAD, visto que, alterações clínicas e laboratoriais são tardias. Exames eletro e

ecocardiográficos devem ser rotineiramente realizados nos felinos císticos. Ainda, a caracterização clínica da DRPAD em gatos ressalta não apenas sua grande importância para medicina felina, mas também para a comunidade médica devido à correlação com a doença humana, representando um modelo ortólogo espontâneo, em animal de porte médio, para o estudo dessa enfermidade e validação de novos procedimentos terapêuticos.

Palavras-chave: Rim policístico. Mutação. Ultrassonografia. Eletrocardiografia. Ecocardiografia.

ABSTRACT

GUERRA, J.M. **Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats:** clinical, laboratory, imaging and genetics characteristics. [Doença renal policística autossômica dominante em felinos da raça Persa: aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e genéticos].2014. 230 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in feline is characterized by the presence of multiple cysts located in the renal parenchyma and occasionally, in liver and pancreas, and is an important cause of terminal chronic renal disease. It is considered worldwide as the most prevalent congenital illness in domestic cats. However, in Brazil the epidemiological and clinical data are barely existent, which difficulty the control of the disease. In the same way, the human ADPKD is the most common monogenic kidney disease. It affects 1 in every 400 to 1000 individuals, with a clinical course very similar to the disease in feline. In this research, 252 Persians and crossbreed cats from São Paulo state were assessed through the genetic test for ADPKD. The results indicated a prevalence of only 6.35% of cats carrying the mutation for ADPKD in heterozygosis. This value is below the indexes reported in other countries. A cohort of 82 cats was selected in the metropolitan region of São Paulo to perform physical, laboratory, imaging and genetic tests. These animals were divided into two groups according to the presence ($n = 12$) or absence ($n = 70$) of ultrasound changes suggestive of polycystic kidney disease. The sensitivity and specificity between molecular tests and ultrasonography exam for ADPKD in the sample were both 100%. The animals with ultrasonography and genetic modifications, indicative of ADPKD, presented a significant increase in the amount of total serum calcium, urinary fractional excretion of calcium and sodium ($p=0,0219$; $p=0,0275$; $p=0,0032$, respectively). Other clinical and laboratory parameters did not differ between the two groups of animals with and without the disease. Echocardiographic examination revealed that cases of myocardial hypertrophy were more frequent among animals positive for ADPKD ($p = 0.0001$). In conclusion, ultrasound exams and/ or molecular screening should be used to diagnostic animals with ADPKD, since the clinical and laboratory abnormalities are late. Electrocardiography and echocardiography examinations should be routinely performed in cystic cats. Still, the clinical characterization of ADPKD in cats not only highlights its

importance to feline medicine, but also for the medical community due to the correlation with human disease, as an ortholog spontaneous model for the study of this disease.

Keywords: Polycystic kidney. Mutation. Ultrasonography. Electrocardiography. Echocardiography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Principais raças de gatos doméstico (<i>Felis catus</i>) acometidas pelo doença renal policística autossômica dominante.....	37
Figura 2 -	Estrutura da policistina-1 e da policistina-2, os produtos dos genes <i>PKD1</i> e <i>PKD2</i> , e representação de seus domínios fundamentais.....	43
Figura 3 -	Mecanismo molecular da cystogênese focal na DRPAD, baseado no modelo de dois eventos.....	46
Figura 4 -	Vias putativas relacionadas a patogênese da doença renal policística (PKD) e pontos de intervenção terapêutica com agentes específicos potenciais.....	51
Figura 5 -	Distribuição dos felinos segundo a representatividade geográfica das mesorregiões do Estado de São Paulo	78
Figura 6 -	Gráfico da distribuição dos resultados obtidos pela técnica de PCR-RFLP/ Nested PCR-RFLP para mutação C>A do <i>exon 29</i> do gene <i>PKD1</i> felino	79
Figura 7 -	Sonograma do rim direito no corte longitudinal, evidenciando cistos variando de 0,18 a 1,47 cm, distribuídos pelo parênquima.....	80
Figura 8 -	Sonograma do rim esquerdo e do direito no corte longitudinal, evidenciando inúmeros cistos distribuídos pelo parênquima.....	85
Figura 9 -	Lesões císticas distribuídas pelo parênquima observadas através de corte longitudinal dos rins esquerdo e direito durante exame necroscópico de um dos animais do estudo.....	85
Figura 10 -	Boxplot dos valores de tamanho longitudinal (comprimento renal) entre os animais com e sem alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística.....	87

Figura 11 -	Sonograma de fígado ressaltando a presença de cisto de 0,81 cm em parênquima hepático	87
Figura 12 -	Eletroforese em gel de agarose 2% da técnica de PCR-RLP para mutação C>A do <i>exon</i> 29 do gene PKD1 felino.....	88
Figura 13 -	Eletroferograma obtido pelo sequenciamento das amostras dos felinos.....	89
Figura 14 -	Boxplot dos valores séricos de creatinina, proteínas totais e cálcio dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante.....	97
Figura 15 -	Boxplot dos valores de fração de excreção de cálcio, e sódio entre os animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Arrolamento dos animais com doença renal policística autossômica dominante, alocados no Grupo I, segundo idade (meses), sexo e castração.....	81
Quadro 2 -	Arrolamento dos animais sem doença renal policística autossômica dominante, participantes do Grupo II, segundo idade (meses), sexo e castração.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estatísticas descritivas para cada grupo e valores de p dos dados de identificação	83
Tabela 2 -	Análise estatística descritiva e de cada grupo das características avaliadas através do exame ultrassonográfico dos rins direito (RD) e esquerdo (RE)	86
Tabela 3 -	Análise estatística descritiva e de cada grupo das características avaliados através de exame ultrassonográfico dos rins direito e esquerdo	88
Tabela 4 -	Frequência dos resultados obtidos entre o exame ultrassonográfico e o teste genético por PCR-RFLP para doença renal policística autossômica dominante nos animais estudados	89
Tabela 5 -	Comparação da frequência das manifestações clínicas, em porcentagem, dos animais incluídos nos dois grupos do experimento e os valores de p ..	91
Tabela 6 -	Comparação da frequência dos dados de exame físico, em porcentagem, dos animais incluídos nos dois grupos do experimento e os valores de p ..	92
Tabela 7 -	Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros hematológicos	94
Tabela 8 -	Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos	95
Tabela 9 -	Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros físico-químicos, de densidade e sedimento urinário	98
Tabela 10 -	Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros de proteína, creatinina e íons urinários	101
Tabela 11 -	Análise estatística descritiva e de cada grupo dos valores de frequência cardíaca e de pressão arterial sistólica média	103

Tabela 12 -	Estatísticas descritivas geral e de cada grupo e valores de p dos resultados eletrocardiográficos	104
Tabela 13 -	Estatísticas descritivas geral e de cada grupo e valores de p dos resultados ecocardiográficos	105
Tabela 14 -	Estatística descritiva de todos os animais do Grupo I e dos acima de 48 meses do Grupo II para os respectivos valores de idade, monócitos, creatinina sérica, proteína total sérica e potássio urinário	106
Tabela 15 -	Correlação entre os resultados do exame clínico dos animais com doença renal policística autossômica dominante felina	108

LISTA DE ANEXO E APÊNDICES

ANEXO A -	Modelo de informe para chamada pública a participação no projeto de Pesquisa	146
APÊNDICE A -	Informações sobre o projeto para os proprietários.....	147
APÊNDICE B -	Termo de Sigilo e Confidencialidade	148
APÊNDICE C -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	149
APÊNDICE D -	Instruções para coleta de material	151
APÊNDICE E -	Arrolamentos dos animais participantes com dados de raça, idade (meses), sexo e resultado do teste genético	154
APÊNDICE F -	Dados individuais referentes às características ultrassonográficas dos animais do Grupo I	157
APÊNDICE G -	Dados individuais referentes às características ultrassonográficas dos animais do Grupo II	161
APÊNDICE H -	Dados individuais referentes ao resultado do teste genético por PCR-RFLP dos animais com e sem alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística	165
APÊNDICE I -	Dados individuais referentes às principais manifestações relatadas pelos proprietários dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	166
APÊNDICE J -	Dados individuais referentes ao exame físico dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	170
APÊNDICE K -	Valores do eritrograma (hemácias, hematócrito, hemoglobina, VCM, HMC e CHCM) e plaquetas dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	175

APÊNDICE L -	Valores do leucograma (leucócitos totais, metamielócitos, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados, eosinófilos, linfócitos, basófilos e monócitos) dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	179
APÊNDICE M -	Valores de bioquímica e eletrólitos séricos (uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, proteína total, albumina, cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloreto) dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	183
APÊNDICE N -	Valores dos exames físico-químicos da urina e densidade urinária dos animais com e sem doença renal policística autossômica felina	187
APÊNDICE O -	Valores obtidos pelo exame de sedimento urinário dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	191
APÊNDICE P -	Valores obtidos de proteína, creatinina, eletrólitos urinários e fração de excreção em animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	195
APÊNDICE Q -	Valores obtidos de pressão arterial dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	199
APÊNDICE R -	Parâmetros eletrocardiográficos dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	203
APÊNDICE S -	Parâmetros ecocardiográficos do ventrículo esquerdo dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina	207
APÊNDICE T -	Parâmetros ecocardiográficos do átrio esquerdo dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante	211
APÊNDICE U -	Parâmetros ecocardiográficos do Doppler pulsado dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante	215
APÊNDICE V -	Parâmetros ecocardiográficos do Doppler colorido dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante	220

APÊNDICE W - Correlação dos resultados dos exames laboratoriais, frequência cardíaca e pressão arterial dos 82 felinos	225
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos
ABINPET	Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
Akt	<i>Protein kinases B</i>
Alb	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANFALPET	Associação Nacional de Fabricantes de Alimentação para Animais de Estimação
Ao	Aorta
AP-1	<i>Activator protein-1</i>
AST	Aspartato aminotransferase
Aus	Ausente
Baso	Basófilos
Bat	Batimentos
BPM	Batimento por minuto
B-Raf	<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
Cdk2	<i>cyclin-dependent kinase 2</i>
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
Comp	Comprimento

Compl.QRS	Complexo QRS
Cr	Creatinina
DAG	Discreta agregação plaquetária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DLN	Dentro do limite de normalidade
DRct	Doença renal crônica terminal
DRP	Doença renal policística
DRPAD	Doença renal policística autossômica dominante
DRPAD1	Doença renal policística autossômica dominante tipo 1
DRPAD2	Doença renal policística autossômica dominante tipo 2
DRPAR	Doença renal policística autossômica recessiva
DVDd	Diâmetro do ventrículo direito em diástole
DVDs	Diâmetro do ventrículo direito em sístole
DVEd	Diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole
DVEs	Diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole
ECC	Exame ecocardiográfico convencional
EDTA	Etileno-diaminotetracético
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ENAC	Canal de sódio epitelial
Eosi	Eosinófilos
Eritro	Eritroblasto
ERK	<i>Extracellular signal-regulated protein kinase</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>

FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de excreção
Fe	Fração de encurtamento
Fej	Fração de ejeção
Fl. Aort.	Fluxo aórtico
Fl. Pulm.	Fluxo pulmonar
FMVZ-USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
GI	Grupo I – animais com doença renal policística autossômica dominante
GI-A	Animais com doença renal policística autossômica dominante sem cistos hepáticos
GI-B	Animais com doença renal policística autossômica dominante com cistos hepáticos
GII	Grupo II– animais sem doença renal policística autossômica dominante
GGT	Gama-glutamyltransferase
GiCPR	<i>G protein-coupled receptor</i>
GPS	<i>G-protein-coupled receptor proteolytic site</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
He	Hemácias
Hb	hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HOVET	Hospital Veterinário
Ht	Hematócrito
IBOPE	Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística
ICB-USP	Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Int	<i>Intervalo</i>
JAK2	<i>Janus kinase 2</i>
KIF3A	<i>Kinesin family member 3A</i>
LacZ	<i>gene encoding beta-galactosidase</i>
LDL-A	<i>Low density lipoprotein apheresis</i>
Leuco.totais	Leucócitos totais
Linf	Linfócitos
MAG	Moderada agregação plaquetária
MAPK	<i>Mitogen-actived protein kinase</i>
MCN	Morfologia celular normal
MDCK	<i>Madin-Darby canine kidney</i>
Meta	Metamielócitos
Mono	Monócitos
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
N	Número de animais
NB	Neutrófilos bastonetes
Neg	Negativo
NI	Não informado
NS	Neutrófilos segmentados
NT	Neutrófilos tóxicos
Obs	Observação
PAS	Pressão arterial sistólica

PASM	Pressão arterial sistólica média
PC1	Policistina-1
PC2	Policistina-2
PCK	<i>Polycystic kidney</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCR-RFLP	<i>Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism</i>
Pcy	<i>Polycystic</i>
PI3K	Fosfatidilinositol-3 quinase
PKD1	<i>Polycystic kidney disease-1</i>
PKD2	<i>Polycystic kidney disease-2</i>
PKHD1	<i>Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1</i>
Plaq	Plaquetas
PLVEd	Parede livre de ventrículo esquerdo em diástole
Pt	Proteína total
RD	Rim direito
RE	Rim esquerdo
REJ	<i>Receptor for egg jelly</i>
Rheb	<i>Ras homolog enriched in brain</i>
RNAm	ácido ribonucleico mensageiro
RV2VP	Sistema vasopressina-receptor V2
Seg	Segmento
SIV	Septo interventricular
SIVd	Septo interventricular em diástole

Sst2	Receptores de somatostatina subtipo 2
STAT1	<i>Signal transducer and activator of transcription 1</i>
STAT6	<i>Signal transducer and activator of transcription 6</i>
T4	Tiroxina
TFG	Taxa de filtração glomerular
Tg737	<i>Intraflagellar transport 88</i>
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TM	Transmembrânico
TRPC1	<i>Transient receptor potential channel 1</i>
TRPV4	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4</i>
TSC1	<i>Tuberous sclerosis complex 1</i>
TSC2	<i>Tuberous sclerosis complex 2</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
US	Ultrassonografia
VCM	Volume corpuscular médio
Vel. Máx.	Velocidade máxima
VM	Válvula mitral
WSC	<i>Cell wall integrity and stress response components</i>
Wnt	<i>Wingless-int</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
Ca	cálcio
Cl	Cloreto
dL	decilitro
DP	desvio padrão
g	grama
Gb	Gigabase
°C	Graus Celsius
kb	Kilobase
L	Litro
±	Mais ou menos
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µM	Micromolar
MHz	Megahertz
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol	Milimolar
min	Minutos
mol	Molar
mV	Milivolts
ng	Nanogramas

nm	Nanômetros
P	Fósforo
p	Coeficiente de significância estatística
pb	Par de base
pH	Potencial hidrogeniônico
%	Porcentagem
K	Potássio
rpm	Rotações por minuto
S	Segundos
Na	Sódio
UI/mL	Unidades por mililitros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	32
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	34
2.1	DOENÇAS RENAIS POLICÍSTICAS AUTOSSÔMICAS EM HUMANOS	34
2.2	DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA ...	35
2.3	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA	36
2.4	GENÉTICA E BASES MOLECULARES DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE	38
2.4.1	Genética da DRPAD.....	38
2.4.2	Policistina-1 e Policistina-2.....	41
2.4.3	Mecanismos de cistogênese na DRPAD.....	43
2.5	SINALIZAÇÃO E PATOGÊNESE CELULAR DA DRPAD	46
2.5.1	Alterações celulares fundamentais associadas à DRPAD.....	46
2.5.2	Vias de sinalização alteradas na DRPAD e implicações fenotípicas..	47
2.5.3	A Secreção de Fluido Cístico na DRPAD.....	52
2.5.4	Cílio Apical Primário na DRPAD.....	52
2.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA	54
2.7	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA	57
2.7.1	Exames clínico e laboratoriais.....	57
2.7.2	Técnicas de diagnóstico por imagem.....	59
2.7.3	Diagnóstico Molecular.....	62
2.8	RELEVÂNCIA DO ESTUDO	64
3	OBJETIVO.....	66
3.1	OBJETIVO ESPECÍFICO	66
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	67
4.1	ANIMAIS	67
4.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAME FÍSICO	68
4.3	COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	69
4.4	HEMOGRAMA	69
4.5	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	70
4.6	EXAMES DE URINA	71
4.7	EXAME ULTRASSONOGRÁFICO	72
4.8	EXTRAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO	72

4.9	GENOTIPAGEM POR PCR-RFLP	73
4.10	GENOTIPAGEM POR SEQUENCIAMENTO	73
4.11	DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	75
4.12	AValiação ELETROCARDIOGRÁFICA	76
4.13	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL	76
4.14	ANÁLISE ESTATÍSTICA	77
5	RESULTADOS	78
5.1	MAPEAMENTO MUTACIONAL DO EXON 29 DO GENE <i>PKD1</i> EM FELINOS NO ESTADO DE SÃO PAULO – ESTUDO POPULACIONAL	78
5.2	ACHADOS LABORATORIAIS, ULTRASSONOGRÁFICOS E MOLECULARES DOS FELINOS COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE – ESTUDO DE COORTE	80
5.2.1	Grupos de estudo	80
5.2.2	Exame ultrassonográfico	84
5.2.3	Genotipagem e sequenciamento	88
5.2.4	Comparação entre o exame ultrassonográfico abdominal e o teste genético para o diagnóstico da doença renal policística autossômica dominante felina	89
5.2.5	Manifestações clínicas	90
5.2.6	Hemograma	93
5.2.7	Exames de bioquímica sérica	95
5.2.8	Exames de urina	98
5.2.9	Determinação da pressão arterial sistêmica	103
5.2.10	Avaliação eletrocardiográfica	103
5.2.11	Avaliação ecocardiográfica	105
5.2.12	Relação dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários com a idade	106
5.2.13	Correlação dos dados	107
6	DISCUSSÃO	111
7	CONCLUSÕES	124
	REFERÊNCIAS	125
	ANEXO	146
	APÊNDICES	147

1 INTRODUÇÃO

A população de felinos domésticos no Brasil vem crescendo vertiginosamente em diversos países do mundo (CANATTO et al., 2012). Nos EUA, desde a década de 80, ela ultrapassou a de cães e, atualmente, corresponde a mais que o dobro da população canina. Em muitos países da Europa como França, Inglaterra e Itália, o gato é o animal de estimação preferido entre os habitantes e, segundo estimativas, essa tendência deve ser seguida também no Brasil. Os motivos são vários, mas principalmente, pela rápida adequação do felino a ambientes menores, menor custo de manutenção e comportamento independente (MAGNABOSCO, 2006). Ou seja, os gatos se adaptam muito bem ao novo estilo de vida das pessoas que vivem nas grandes metrópoles.

Segundo estimativas da ANFAL PET (Associação Nacional de Fabricantes de Alimentação para Animais de Estimação), a população felina no Brasil vem aumentando mais do que a de cães: entre 2003 e 2005, o número de cachorros registrados no país aumentou 7%, passando de 27 para 28,8 milhões, já o de gatos apresentou um crescimento de 20%, de 11 milhões para 13 milhões; entre 2008 e 2009, houve um aumento de 6,4% na população canina e 13,3% no número de felinos registrados no país. Segundo a mesma associação, o Brasil é o segundo país no ranking mundial de população *pet*, atrás apenas dos Estados Unidos. De acordo com o IBOPE (Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística), em 2009, aproximadamente 59% dos domicílios brasileiros possuíam algum animal de estimação, sendo que em 16% desses havia pelo menos um gato. Em 2012, a ABINPET (Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação) estimou a população de gatos no Brasil em cerca de 21,4 milhões de animais.

Dessa forma, a atenção dedicada pela comunidade veterinária aos gatos domésticos é cada vez maior, visto o considerável desenvolvimento das áreas de nutrição, comportamento e saúde desses animais. Além disso, as peculiaridades inerentes à esta espécie vem promovendo o surgimento de especialistas em medicina felina, com profissionais capacitados para trabalhar e entender as diferenças fisiológicas, patológicas e comportamentais dos gatos. Outro ramo que vem despertando bastante interesse entre os veterinários é o estudo da genética felina, tanto para fins assistenciais aos gatos afetados por doenças hereditárias, quanto para fins de pesquisa, já que o felino doméstico pode ser

um excelente modelo para o estudo de doenças que igualmente afligem os seres humanos (LYONS, 2010; LYONS, 2012).

O genoma diplóide do gato doméstico (*Felis catus*, Lineu, 1758) é organizado em 18 pares de cromossomos autossômicos e dois cromossomos sexuais, com cerca de 2,7Gb e 22.231 genes putativos (PONTIUS et al., 2007). Na década de 90, foram identificadas as primeiras mutações genéticas relacionadas a doenças em felinos, como por exemplo, as responsáveis pela distrofia muscular e pela mucopolissacaridose tipo VI, ambas enfermidades com características clínicas e moleculares semelhantes às suas correspondentes em humanos (WINAND et al., 1994; YOGALINGAM et al., 1996). Estudos impulsionados pelo projeto do genoma felino já descreveram mais de 250 doenças genéticas e caracterizaram 19 genes relacionados a doenças hereditárias em gatos (O'BRIEN et al., 2002; MENOTTI-RAYMOND E O'BRIEN, 2008; O'BRIEN et al., 2008).

Neste contexto, pode-se inserir a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), por ser uma enfermidade de suma importância na clínica veterinária felina, sendo considerada a doença hereditária mais prevalente em gatos no mundo, principalmente em animais da raça Persa, raças correlatas e mestiços de Persa (BILLER et al., 1996).

A DRPAD é uma enfermidade sistêmica, caracterizada pelo desenvolvimento de cistos renais bilaterais e, ocasionalmente, cistos hepáticos e pancreáticos (BILLER; CHEW; DIBARTOLA, 1990; EATON et al., 1997; BARRS et al., 2001; BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003). Apesar de sua expressão fenotípica ser variada entre os animais acometidos, a doença renal crônica terminal é a complicação clássica e de maior repercussão populacional da DRPAD, muitas vezes, levando o animal ao óbito (GONZALEZ; FROES, 2003; FERRANTE, 2004; RAH; MAGGS; LYONS, 2006). Características similares à DRPAD humana, que foram destrinchadas nos últimos 20 anos, permitiram o reconhecimento da doença felina como um excelente modelo biológico ortólogo de estudo da moléstia humana (BILLER; CHEW; DIBARTOLA, 1990; EATON et al., 1997).

No entanto, apesar da importância mundial da doença renal policística autossômica dominante felina, observa-se uma escassez de estudos brasileiros sobre a ocorrência desta doença nos felinos, o que dificulta o seu entendimento, e por conseguinte, seu controle no país. Visando o preenchimento dessa lacuna, este projeto objetiva estudar a prevalência da DRPAD no Estado de São Paulo em felinos da raça Persa ou mestiços, assim como avaliar os aspectos clínicos, laboratoriais, imagenológicos e moleculares da doença nesses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As doenças renais policísticas (DRP) hereditárias constituem um conjunto de enfermidades genéticas caracterizadas pela dilatação e/ou expansão de segmentos tubulares renais, traduzidas na formação progressiva de estruturas císticas. Em humanos, destacam-se duas formas: a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). Em gatos domésticos, no entanto, apenas o tipo de herança dominante foi bem caracterizado, sendo denominada doença renal policística autossômica dominante felina (BILLER et al., 1996).

2.1 DOENÇAS RENAIS POLICÍSTICAS AUTOSSÔMICAS EM HUMANOS

A doença renal policística autossômica dominante é uma das principais doenças hereditárias em humanos, com uma prevalência de 1:400 a 1:1000 em populações de descendência européia (IGARASHI; SOMLO, 2002). Esta enfermidade é 10 vezes mais comum que a anemia falciforme, 15 vezes mais comum que a fibrose cística e 20 vezes mais comum que a doença de Huntington (GABOW, 1993). A DRPAD responde por 4,4% dos pacientes em diálise crônica ou transplantados renais nos EUA (USRDS, 2003). No Brasil, um estudo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, revelou que 8,9% dos pacientes com doença renal crônica terminal (DRCt) encaminhados ao transplante renal eram portadores dessa desordem (BALBO et al., 2007). Vale ressaltar que a DRPAD apresenta penetrância virtualmente completa e, que apenas cerca da metade dos pacientes atingem os 58 anos de idade sem evoluir para DRCt (GABOW et al., 1992; HARRIS; TORRES, 2009).

A doença renal policística autossômica recessiva é uma importante causa de DRP pediátrica, acometendo aproximadamente 1/20.000 nascidos vivos (ZERRES et al., 1998a), sendo caracterizada por dilatações de ductos coletores renais e disgenesia biliar associada a fibrose portal (ZERRES et al., 1998b). Embora a maior parte dos casos seja diagnosticada na infância, sua variabilidade fenotípica é grande, incluindo desde a forma peri-natal severa até apresentações clínicas mais tardias e brandas. O fenótipo fetal caracteriza-se por rins

aumentados, hiperecogênicos, oligoidrâmico, anomalias facias, deformidades de coluna e membros, e hipoplasia pulmonar, muitas vezes de grau crítico e incompatível com a vida. Os pacientes que sobrevivem ao período perinatal, por sua vez, apresentam morbidade e mortalidade relacionadas principalmente a hipertensão arterial sistêmica severa, insuficiência renal progressiva e hipertensão portal secundária a fibrose hepática (GUAY-WOODFORD; DESMOND, 2003).

Esses dados evidenciam o grande impacto médico e socioeconômico das doenças renais policísticas em seres humanos, reforçando a importância de estudos dedicados a fisiopatogenia, diagnóstico e tratamento dessas doenças. Neste contexto, o estudo e a caracterização aprofundada da DRPAD em gatos como um modelo biológico ortólogo pode trazer diversos benefícios tanto aos pacientes humanos, quanto aos pacientes felinos.

2.2 DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA

Da mesma forma, a doença renal policística felina de caráter autossômico dominante é uma enfermidade hereditária, caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de estruturas císticas renais e, ocasionalmente, hepáticas e pancreáticas. Apesar de rins policísticos serem espontaneamente descritos em camundongos, ratos, equinos, cães das raças *Cain Terriers*, *West Highland White Terriers*, *Bull Terriers*, assim como em diversos animais silvestres, casos confirmados de DRP são frequentemente relatados em felinos domésticos desde a década de 60. Nos últimos anos, estudos clínicos e moleculares identificaram a natureza hereditária da DRPAD em gatos, inclusive com a detecção do gene *PKD1* (*polycystic kidney disease 1*) felino mutado nesta doença, evidenciando suas similaridades clínicas e genéticas com a enfermidade humana. Estes resultados estabeleceram o gato como um excelente modelo biológico no estudo do desenvolvimento espontâneo da DRPAD humana (MENOTTI-RAYMOND; O'BRIEN, 2008; MÜLLER; SZENTIKS; WIBBELT, 2009; NAGAO et al., 2009; VIEIRA, 2012).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA

A importância da DRPAD na população felina justifica-se pela alta prevalência e pela natureza progressiva dos cistos renais, que podem resultar em doença renal crônica terminal, associada a falta de tratamento específico, o que explica o crescente interesse de veterinários e criadores pela doença (BECK; LAVELLE, 2001). Ela é considerada a enfermidade hereditária mais comum em felinos, constituindo-se na principal desordem renal monogênica (BARRS et al., 2001; BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003; LYONS, 2012).

Apesar de ser reconhecida em diferentes raças de gato, a moléstia é particularmente prevalente em animais da raça Persa, fato notado desde as primeiras descrições da enfermidade há mais de 40 anos. No entanto, animais de raças originadas a partir de cruzamentos com Persa, como *Exotic Shorthair* (Exótico), Himalaio, *British Shorthair*, *Ragdoll*, Angorá, *Scottish Folds*, *Chartreux*, *American Whirehair*, *Norwegian Forest Cat*, além de gatos sem raça definida mestiços de Persa também podem apresentar a doença (Figura 1) (BOSJE; VAN DEN INGH; VAN DER LINDE-SIPMAN, 1998; BECK E LAVELLE, 2001; VOLTA et al., 2010; LYONS, 2010; PAEPE et al., 2012). Lulich, Osborne e Polzin (1995) demonstraram que oito entre dez gatos com rins policísticos bilaterais, avaliados nas Universidades de Minnessota e Carolina do Sul (EUA), apresentavam pelo longo, sugerindo uma descendência com animais da raça Persa.

Estudos sobre a prevalência da DRPAD em gatos Persas já foram realizados nos Estados Unidos (DIBARTOLA, 2000), na Alemanha (KAPPE et al., 2005), na Austrália (BARRS et al., 2001; BECK; LAVELLE, 2001), no Reino Unido (CANNON et al., 2001; HELPS; TASKER; HARLEY, 2007; WILLS et al., 2009), na França (BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003), na Itália (BONAZZI et al., 2007; BONAZZI et al., 2009), na Eslovênia (DOMANJKO-PETRIC; CERNEC; COTMAN, 2008), e em Taiwan (LEE et al., 2010). No entanto, para as demais raças de gatos, principalmente em relação aos mestiços de Persas, esses dados são menos conhecidos e estudados (BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003). Recentemente, um estudo sobre doença renal policística em felinos da raça Maine Coon revelou apenas 7 animais com cistos renais dos 187 analisados (3,74%). Na maioria dos casos, o cisto era único, unilateral e pequeno (média de 3,5 mm). Não foram encontradas alterações genéticas relacionadas ao exon 29 do gene *PKD1* felino nos Maine Coon estudados (GENDRON et al., 2013).

Figura 1 – Principais raças de gatos doméstico (*Felis catus*) acometidas pelo doença renal policística autossômica dominante

Legenda: A. Persa; B. *Exotic Shorthair*; C. Himalaio, D. *British Shorthair*, E. *Ragdoll*, F. Angorá, G. *Chartreux*.

Programas de rastreamento ultrassonográfico revelaram uma prevalência de 45% em gatos Persas e 50% em Exóticos na Austrália (BECK; LAVELLE, 2001), 45% de Persas e 42% de Exóticos nos Estados Unidos (DIBARTOLA et al., 2000), 41,8% de Persas e 39,1% em Exóticos na França (BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003), e 41% de ambas as raças na Itália (BONAZZI et al., 2007). Utilizando também o teste genético como método de rastreamento, a prevalência da doença na Alemanha foi de 52,8% para felinos da raça Persa e Exóticos (KAPPE et al., 2005), 36% de Persas na Eslovênia (DOMANJKO-PETRIC; CERNEC; COTMAN, 2008), 27,5% no Reino Unido entre várias raças estudadas (HELPS; TASKER; HARLEY, 2007) e 25,9% em Persas em Taiwan (LEE et al., 2010).

No Brasil, segundo os escassos relatos na literatura, parece haver uma prevalência da DRPAD em felinos semelhante à encontrada em outros países, no entanto estes dados necessitam ser validados por estudos mais amplos que envolvam todo o território. Assim, a escassez de informação torna difícil o controle da doença no país (GONZALES; FROES, 2003; YOUNG et al., 2005). Sobre o assunto, Alves et al. (2006) estudaram a prevalência da doença renal policística, através de avaliação ecográfica renal em gatis de Porto Alegre, obtendo

44,6% de animais afetados. Outro estudo também da região sul do Brasil, indicou uma prevalência de 26% de felinos com mutação para DRPAD (TEIXEIRA, 2007). Mapeamentos ultrassonográficos realizados em animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP – Jaboticabal) revelaram 31,6% de gatos da raça Persa considerados positivos para a doença pela presença de pelo menos um cisto em ambos os rins, porém esse valor cai para 1,1% entre os animais sem raça definida, sendo encontrado cistos renais apenas em felinos de pelo longo (ONDANI et al., 2009). Dessa forma, esse estudo também demonstrou prevalência maior em animais Persas e mestiços de Persa, porém Ferrante (2004) defende uma investigação abrangente em felinos de pelo curto e sem raça definida no Brasil.

A maioria dos estudos não revelaram diferenças significativas de prevalência entre machos e fêmeas, porém Lee et al. (2010) encontram uma frequência da mutação genética para DRPAD maior em machos do que fêmeas em uma população de gatos Persa em Taiwan.

As práticas de padronização de raças têm permitido a perpetuação cada vez maior de diversos traços físicos e comportamentais desejáveis para os criadores, contudo, elas também estabeleceram a ocorrência e perpetuação de mutações genéticas que, em última análise, cooperam com o aumento da incidência das doenças hereditárias (MALIK, 2001). Entretanto, não foi encontrada relação entre a mutação genética para DRPAD com outras desordens ou mesmo com a cor da pelagem em gatos Persas (RAH; MAGGS; LYONS, 2006). De acordo com Barrs et al. (2001), não houve correlação entre a conformação braquicefálica característica dos gatos Persas e a ocorrência da doença, já que a mesma foi detectada através de exame ultrassonográfico em dois gatos da raça Burmilla, que apresentam conformação facial normal.

2.4 GENÉTICA E BASES MOLECULARES DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

2.4.1 Genética da DRPAD

Em humanos, a DRPAD é uma doença geneticamente heterogênea, sendo que cerca de 85% dos casos da moléstia ocorrem devido a mutações no gene *PKD1*, localizado na

região cromossômica 16p13.3, enquanto que em 15% dos pacientes a enfermidade deve-se a mutações no gene *PKD2* (*polycystic kidney disease 2*) (IGLESIAS et al., 1983; IGARASHI; SOMLO, 2002). Dependendo do loco envolvido, a doença é denominada DRPAD tipo um (DRPAD1) ou tipo dois (DRPAD2) (TORRES; HARRIS, 2007). Embora ambas determinem as mesmas manifestações renais e extra-renais, pacientes com DRPAD1 apresentam uma forma mais severa da doença quando comparados a pacientes com DRPAD2 (HATEBOER et al., 1999; HARRIS; TORRES, 2009). De fato, a idade média para DRc é de 54 anos na DRPAD1 e de 74 anos na DRPAD2. Além disso, a DRPAD1 apresenta maior propensão a hipertensão arterial sistêmica (HAS), história de infecções do trato urinário e hematúria (HATEBOER et al., 1999). As manifestações renais mais intensas da DRPAD1, por sua vez, parecem decorrer do desenvolvimento de mais cistos na fase precoce de vida do que na DRPAD2, e não de um crescimento cístico mais rápido (ROSSETTI et al., 2002; HARRIS et al., 2006). Famílias com doença renal policística autossômica dominante não ligadas a *PKD1* e *PKD2* foram anteriormente descritas, porém análises recentes delas demonstraram heterozigose composta para *PKD1* e *PKD2* e confirmações diagnósticas anteriormente errôneas através de mapeamento mutacional (VOUK et al., 2006; PAUL et al., 2014). Nesse contexto, a existência de *loci* adicionais associados à DRPAD em humanos não são atualmente aceitos (PAUL et al., 2014).

Uma ampla variedade de mutações pode causar a DRPAD em humanos. Mais de trezentas mutações em *PKD1* e mais de 90 em *PKD2* associadas a truncamento já foram reportadas; um quarto dessas mutações, por sua vez, são do tipo *missense*. Essa grande heterogeneidade alélica, associada ao enorme tamanho e à complexidade do gene *PKD1* dificultam a análise molecular direta. Além disso, a constatação de que a maior parte das mutações são particulares e que grande parte delas são *missense*, por sua vez, prejudicam a comprovação da patogenicidade de algumas variantes e impedem o diagnóstico molecular de certeza em vários pacientes (BASTOS; ONUCHIC, 2011).

No atual cenário clínico na medicina humana, os exames diagnósticos genético-moleculares são utilizados em situações em que os exames de imagem são duvidosos ou em que o diagnóstico definitivo em uma pessoa jovem com exame de imagem sem cistos seja necessário. Dependendo da situação em que será empregado, pode-se indicar exame de ligação gênica ou teste direto de detecção de mutações (ROSSETTI et al., 2007). Estudos

recentes também validaram o uso de técnicas de sequenciamento de nova geração para detecção de mutações em *PKD1* e *PKD2* (QI et al., 2013; TAN et al., 2014).

Entretanto, em felinos domésticos, a transversão de uma citosina para uma adenosina na posição 138 do *exon* 29 do gene *PKD1* felino, localizado no cromossomo E3 de gatos (GenBank #AY612847), é única mutação atualmente descrita relacionada a doença renal policística autossômica dominante felina. Esta alteração leva à troca do aminoácido cisteína (UGC), para um códon de terminação (UGA), causando uma parada prematura no respectivo RNA mensageiro (RNAm). Por representar um *hot spot* na população felina com DRPAD, a pesquisa direta dessa variante genética tem sido utilizada com eficiência para a identificação de gatos afetados pela doença (MURPHY et al., 2000; IGARASHI; SOMLO, 2002 ; LYONS et al., 2004 ; HELPS; TASKER; HARLEY, 2007).

Tanto a DRPAD felina, quanto a humana, apresenta grande variabilidade inter e intrafamiliar, neste caso entre portadores da mesma mutação de linhagem germinativa. Esta variabilidade pode ser observada, ainda, mesmo dentro de um rim acometido pela doença, uma vez que a formação cística na DRPAD constitui-se num processo focal. Nesse contexto, em humanos, além dos efeitos associados ao *loci* envolvido na doença, evidências atuais apontam para a participação da frequência e do momento da vida em que ocorrem mutações somáticas em *PKD1/PKD2*, a influência de *loci* modificadores e a participação de fatores ambientais sobre o estabelecimento do fenótipo renal (HATEBOER et al., 1999). De fato, observações comparativas entre irmãos monozigóticos e irmãos fraternos confirmam a influência de genes modificadores sobre o curso da doença renal (LEVY et al., 1995).

A natureza e a posição da mutação de linhagem germinativa, contudo, também poderiam influenciar significativamente o curso da doença. Alguns estudos procuraram abordar especificamente este ponto (HARRIS; TORRES, 2009). O tipo de mutação, associada ao truncamento ou *missense*, não parece se correlacionar fortemente com o fenótipo. A localização das mesmas, entretanto, mostrou-se relevante: mutações localizadas na parte 5' do gene *PKD1* associaram-se a uma evolução mais precoce para doença renal crônica terminal e maior prevalência de aneurismas intracranianos do que mutações posicionadas na porção 3' do gene (ROSSETTI et al., 2002).

2.4.2 Policistina-1 e Policistina-2

Em felinos, o gene órtlogo ao *PKD1* humano, foi identificado no cromossomo E3 através de técnicas de sequenciamento por *shotgun* e clonagem em cromossomo artificial de bactéria (GenBank #NC_018738). Com 39 kb atualmente mapeados, ainda é necessário determinar exatamente a localização de todos os *exons*, e a respectiva proteína produzida, que conta com uma sequência parcial de 343 aminoácidos (GenBank #ACB38136). O gene *PKD1* humano estende-se por um segmento genômico de aproximadamente 52 kb, compreende 46 *exons* e produz um transcrito de 14,2 kb associado a um quadro de leitura aberta de cerca de 12,9 kb (EPKDC, 1994). Ele codifica a policistina-1 (PC1), uma glicoproteína integral de membrana de 4.303 aminoácidos (aa) e massa molecular de ~460 kDa (EPKDC, 1994; HUGHES et al., 1995). Esta proteína apresenta uma porção extracelular amino-terminal de 3.074aa, onze domínios transmembrânicos (TM) e um segmento carboxi-terminal intracelular de 197 aa. Sua grande região extracelular apresenta domínios que incluem dezesseis repetições de 80 aa semelhantes a regiões da imunoglobulina, denominados domínios PKD, uma sequência sinal, repetições ricas em leucina, domínios WSC (*cell wall integrity and stress response components*), lectina tipo-C e LDL-A (*low density lipoprotein apheresis*), um módulo REJ (*receptor for egg jelly*) e o domínio GPS (*G-protein-coupled receptor proteolytic site*) (STREETS et al., 2003; HARRIS; TORRES, 2009). Tais domínios estão frequentemente envolvidos em interações proteína-proteína ou proteína-carboidrato, capazes de mediar interações célula-célula e/ou célula-matriz extracelular, resultantes na regulação de proliferação, polaridade e diferenciação celular (HUGHES et al., 1995; GALLAGHER et al., 2000).

O módulo REJ, com função regulatória aparentemente importante, está ligado a clivagem da molécula, levando a alterações estruturais e funcionais renais significativas e específicas (MOY et al., 1996). A PC1 pode ser clivada no domínio GPS, resultando em dois fragmentos amino e carboxi-terminais, este ancorado à membrana (CHAUVET et al., 2004; YU et al., 2007). Tais fragmentos gerados permanecem ligados após a clivagem, porém podem se separar dependendo do estímulo vigente. A capacidade de clivagem e consequente geração de um fragmento amino-terminal se traduz em repercussões estruturais e funcionais importantes (QIAN et al., 2002; YU et al., 2007). Interessantemente,

enquanto camundongos homozigotos nulos para o gene *Pkd1* (ortólogo a *PKD1* em humanos) morrem *in utero* e apresentam intensa cystogênese renal e pancreática, assim como malformações cardíacas, vasculares e esqueléticas, camundongos homozigotos para uma mutação que impede a clivagem de PC1 sobrevivem até 2-6 semanas e desenvolvem um intenso fenótipo renal cístico no néfron distal, porém apenas no período pós-natal. Esses achados sugerem que a forma não clivada de PC1 seja crítica durante a embriogênese, ao passo que sua forma clivada deva ser essencial para a manutenção da integridade tubular do néfron distal (YU et al., 2007).

Apesar do gene *PKD2* putativo em gatos doméstico ter sido mapeado no cromossomo B1, com 52 kb, as informações completas sobre sua estrutura e função ainda estão incompletas. Em humanos, o gene *PKD2* distribui-se por 68 kb, formado por 15 *exons* e expressa um RNAm de 5,4 kb, relacionado a um quadro de leitura de 2,9 kb (HARRIS; TORRES, 2009). O produto de *PKD2*, policistina-2 (PC2), também se constitui em uma glicoproteína integral de membrana, com 968 aa e cerca de 110 Kda, formada por seis domínios transmembrânicos e extremidades carboxi e amino-terminais intracitosólicas. A PC2 contém um domínio *EF hand* (*helix-loop-helix structure*) em sua extremidade carboxi-terminal, funcionando como um canal de cátions não seletivo permeável a Ca^{2+} , regulada pela PC1. A cauda intracitoplasmática da PC1 contém diversos sítios de fosforilação e um domínio helicoidal, capaz de mediar transdução de sinais do meio extra para o meio intracelular. Por meio desse domínio, PC1 se liga à porção carboxi-terminal da PC2 (Figura 2) (QIAN et al., 1997; DELMAS, 2004; HARRIS; TORRES, 2009).

PC1 se expressa no cílio apical primário, na membrana plasmática, em vesículas citoplasmáticas e, possivelmente, no retículo endoplasmático; um fragmento carboxi-terminal, por fim, pode migrar para o núcleo da célula (CHAUVET et al., 2004). PC2, por outro lado, é encontrada predominantemente no retículo endoplasmático e em menor intensidade no cílio primário, na membrana plasmática, no centróssomo e nos eixos mitóticos de células em divisão. PC1 e PC2 se co-localizam nos cílios apicais primários de células epiteliais tubulares ou ductais renais, mas também apresentam efeitos extraciliares associados à mediação de adesão celular e interação com o citoesqueleto (GALLAGHER et al., 2000; YODER; HOU; GUAY-WOODFORD, 2002; NAULI et al., 2003). Em túbulos maduros, PC1 se expressa na membrana basolateral, em sítios de interação célula-célula e célula-matriz extracelular, estruturas identificadas como desmossomos, adesões e junções

aderentes (SCHEFFERS et al., 2000). Enquanto PC1 apresenta seus níveis mais altos de expressão no rim em desenvolvimento, associando-se a níveis baixos no rim adulto, PC2 tem expressão significativa durante o desenvolvimento e mantém níveis elevados no rim maduro. De forma similar à PC1, PC2 se expressa aparentemente em todos os segmentos tubulares do néfron, exceto nas porções finais da alça de Henle (GRIMM et al., 2003).

(HOGAN et al., 2009). Interessantemente, a urina apresenta uma subpopulação de exossomos com grandes quantidade de PC1 e PC2 (PISITKUN; SHEN; KNEPPER, 2004; HOGAN et al., 2009).

Figura 2 – Estrutura da policistina-1 e da policistina-2, os produtos dos genes *PKD1* e *PKD2*, e representação de seus domínios fundamentais

Fonte: Modificado de Fonseca (2012)

2.4.3 Mecanismos de cistogênese na DRPAD

Apesar de informações específicas sobre o processo de cistogênese não existirem em felinos domésticos, o mecanismo de desenvolvimento de cistos renais parece ser passível de transposição entre as espécies animais (NAGAO et al., 2012). Portanto, os dados compilados

a seguir se referem a estudos realizados em humanos e modelos murinos de laboratório para doenças renais policísticas.

A cystogênese constitui-se em um processo focal na DRPAD, acometendo segmentos de menos de 1% dos néfrons. Análises de amostras de ácido desoxirribonucleico (DNA) do epitélio cístico renal trouxeram importantes contribuições à elucidação das bases moleculares desse processo. Tais estudos demonstraram que os cistos são monoclonais na DRPAD e sugeriram fortemente que, embora a transmissão genética desta condição clínica obedeça a um padrão dominante, o mecanismo de formação dos cistos seja recessivo ao nível celular/molecular. Tal modelo estabelece, portanto, um padrão *knudsoniano* para a cystogênese na DRPAD, incluindo dois eventos, onde o primeiro é representado pela mutação germinativa, presente em todas as células tubulares renais do paciente, enquanto o segundo evento constitui-se por uma mutação somática no alelo previamente normal do gene (Figura 3). Este modelo se aplica a ambas as formas genéticas da doença, DRPAD1 e DRPAD2, e aos cistos renais e hepáticos (QIAN et al., 1996; WATNICK et al., 1998).

Modelos animais geneticamente modificados, gerados ao longo dos últimos 14 anos, apoiaram o modelo de dois golpes. De fato, camundongos homozigotos nulos para o gene *Pkd1*, ortólogo do gene *PKD1* em humanos, apresentaram letalidade pré ou perinatal, assim como intensa formação de cistos renais (LU et al., 1997). É importante notar, contudo, que os estágios mais tardios da tubulogênese e a manutenção tubular requerem, aparentemente, níveis mais baixos de PC1 (BOLETTA et al., 2000). Este conceito é apoiado por modelo animal geneticamente modificado, o qual demonstra viabilidade perinatal em camundongos que expressam níveis reduzidos de PC1 (LATINGA-VAN LEEUWEN et al., 2004). O processo de tubulogênese normal, portanto, está aparentemente associado a um baixo limiar funcional de PC1, de modo que apenas a haploinsuficiência de *PKD1* não seria suficiente para deflagar a formação cística. Na mesma linha, outro estudo analisou aspectos moleculares e celulares da DRPAD, através de células tronco embrionárias *Pkd1^{-/-}* agregadas a mórulas de camundongos *Pkd1^{+/+}LacZ⁺/Rosa26*, gerando um animal quimérico que sobreviveu além de um mês de idade (NISHIO et al., 2005). Neste modelo, os cistos mostraram-se inicialmente compostos por uma população mista de células *Pkd1^{-/-}* e *Pkd1^{+/+}*, sendo progressivamente substituída por células *Pkd1^{-/-}*. Esses resultados, portanto, também apóiam o modelo de dois golpes.

Estudos recentes ampliaram conceitualmente este modelo patogênico. Em um artigo chave pautado na geração de camundongos *knockout* condicionais para *Pkd1*, Piontek et al. (2007) demonstraram que quando a inativação do gene *Pkd1* ocorreu antes do 13º dia de vida, os camundongos cursaram com formação cística intensa e rápida, ao passo que a inativação estabelecida após esta fase acompanhou-se de uma doença cística branda e bem mais tardia. Tais achados demonstram que a resposta renal à inativação de *Pkd1* é essencialmente dependente do momento em que ocorre, acompanhando-se de uma janela de transição temporalmente muito bem definida.

Em outros estudos, os genes ciliogênicos Tg737 (*intraflagellar transport 88*) e Kif3a (*kinesin familiar member 3A*) foram inativados em diferentes momentos, por meio da geração de seus respectivos camundongos *knockout* condicionais. Tais estudos revelaram que a taxa de desenvolvimento cístico dependeu do momento da perda ou inativação ciliar (DAVENPORT; YODER, 2005; PATEL et al., 2008). De fato, quando a inativação rim-específica de Kif3a foi induzida ao nascimento, os animais apresentaram perda do cílio apical primário e uma importante formação cística renal primariamente nas alças de Henle, enquanto a inativação induzida em camundongos adultos não determinou desenvolvimento rápido de cistos, apesar da perda do cílio primário. Esses resultados seguem conceitualmente, portanto, daqueles encontrados para *Pkd1* (LATINGA-VAN LEEUWEN et al., 2007; TAKAKURA et al., 2008).

Adicionalmente, Takakura et al. (2008) demonstraram que a inativação de *Pkd1* na quinta semana de vida resultou na formação de cistos focais seis a nove semanas após a indução, enquanto a inativação induzida precocemente, na primeira semana de vida, promoveu o desenvolvimento massivo de cistos renais seis semanas após o processo. Tais achados corroboram as observações anteriores, fortalecendo a hipótese de que a inativação de *Pkd1* não seria suficiente para iniciar a proliferação celular necessária à formação cística no rim adulto. Nesse cenário, os mesmos pesquisadores propuseram que o rápido desenvolvimento de cistos requereria um terceiro golpe no rim maduro, de natureza genética ou não genética (TAKAKURA et al., 2008). Por fim, um estudo mais recente mostrou que o insulto por isquemia/reperfusão pode se comportar como um terceiro evento, aparentemente por induzir a reativação de programas de desenvolvimento renal e/ou o aumento da taxa de proliferação celular em camundongos haploinsuficientes para *Pkd1* (BASTOS et al., 2009).

Diante das informações mais recentes, Gallagher, Germino e Somlo (2010) propuseram um modelo de cistogênese focal atualizado para a DRPAD. Segundo esse modelo, a formação e a manutenção da estrutura tubular requerem um nível crítico de atividade funcional de *PKD1* e *PKD2*. Quando a atividade combinada de ambos os alelos cai abaixo desse limiar em uma dada célula, ocorre expansão clonal e formação do cisto. Este nível crítico, contudo, pode variar em função de vários fatores, incluindo variantes genéticas em *loci* modificadores, efeitos ambientais, fase de desenvolvimento renal e demandas fisiológicas como a resposta a lesão renal.

Figura 3 - Mecanismo molecular da cistogênese focal na DRPAD, baseado no modelo de dois eventos

Fonte: (FONSECA, 2012)

2.5 SINALIZAO E PATOGNESE CELULAR DA DRPAD

2.5.1 Alteraes celulares fundamentais associadas DRPAD

Diversos estudos enfatizam a importncia das policistinas (PC1 e PC2) no controle da proliferao celular e na manuteno do fentipo diferenciado do eptlio tubular renal, visto que so molculas envolvidas na mediao da adeso celular, estruturao do citoesqueleto, polaridade celular e modulao da matriz extracelular (WATNICK et al., 1998; BOLETTA et al., 2000; STREETS et al., 2003). Os cistos renais de pacientes com DRPAD so caracterizados por

uma monocamada de células epiteliais apresentando índices aumentados de proliferação e apoptose, bem como por desdiferenciação celular. Os mecanismos moleculares responsáveis por esse fenótipo alterado, contudo, ainda não são bem compreendidos, já que as policistinas atuam em diversas vias de sinalização celular, o que torna esta tarefa complexa. Porém, a geração de modelos animais ortólogos e não-ortólogos de doença renal policística, por sua vez, tornou possível a análise de algumas dessas moléculas e a avaliação de intervenções terapêuticas potenciais, sugerindo hipóteses bem fundamentadas para a relevância destas vias na patogênese da DRPAD (GATTONE et al., 2003; NAGAO et al., 2006; MASUYUK et al., 2007).

2.5.2 Vias de sinalização alteradas na DRPAD e implicações fenotípicas

O complexo PC1-PC2 parece funcionar como um sensor de superfície ciliar que, uma vez ativado por estímulos mecânicos ou químicos, promoveria influxo de Ca^{2+} através de PC2 (NAULI et al., 2003; DELMAS, 2004). Essa entrada, por sua vez, induz a liberação de Ca^{2+} a partir de estoques intracelulares, determinando ações de modulação de proliferação celular, diferenciação celular, apoptose e expressão gênica. Nesse cenário, dadas as propriedades do complexo PC1-PC2 e sua importância no processo de sinalização via Ca^{2+} , mutações em *PKD1* ou *PKD2* resultam em anormalidades de sinalização envolvendo Ca^{2+} intracelular, associando a doença renal policística a uma homeostase defeituosa do cálcio citosólico, alteração traduzida na redução dos níveis intracelulares deste cátion (DELMAS, 2004; NAULI et al., 2003).

Vários estudos recentes indicam um papel importante de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) na cistogênese, através da promoção de proliferação celular e secreção transepitelial de Cl^- /fluido (TORRES; HARRIS, 2007; TORRES; HARRIS, 2014). Além disso, a redução da atividade do complexo PC1-PC2 e a consequente diminuição da concentração citosólica de Ca^{2+} parecem estimular a adenil ciclase-6 e inibir a fosfodiesterase-1 dependente de cálcio/calmodulina, favorecendo o acúmulo intracelular de AMPC (CHABARDES; IMBERT-TEBOUL; ELALOUF, 1999; DOUSA, 1999). Em conjunto, esses efeitos ativam a via MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated*

protein kinase), aumentando a taxa de proliferação e secreção transepitelial de fluido nas células DRPAD, o que não se verifica em células renais epiteliais normais (HANAOKA; GUGGINO, 2000). De fato, a transfecção de células principais com um construto dominante negativo da cauda carboxi-terminal da PC1 induziu ativação de B-Raf (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) e ERK, através de um processo dependente de AMPc e inibível por um ionóforo de Ca^{2+} . Ao contrário, medidas que promoveram a elevação dos níveis intracelulares de Ca^{2+} determinaram a correção do fenótipo hiperproliferativo em células DRPAD e DRPAR (Figura 4) (YAMAGUCHI et al., 2004).

O sistema vasopressina-receptor V2 (RV2VP) é o principal sistema agonista de geração de AMPc nas células principais dos ductos coletores, região onde aparentemente se originam a maioria dos cistos, ao menos nos estágios precoces da DRPAR. Nesse contexto, estudos mostraram que a utilização de um antagonista do RV2VP determinou inibição do desenvolvimento ou da progressão da doença renal cística em ratos *PCK* (*polycystic kidney*) e em camundongos *pcy* (*polycystic*), um modelo ortólogo à nefronoftise do adolescente (GATTONE et al., 2003). O tratamento com esse antagonista também levou à inibição da cistogênese e do aumento renal em um modelo de camundongo geneticamente modificado, ortólogo à DRPAD2 humana (TORRES et al., 2004). Vale mencionar que um estudo clínico demonstrou que pacientes com DRPAD tratados por três anos com tolvaptan, um antagonista potente e seletivo do RV2VP humano, apresentaram taxas de crescimento do volume renal e de declínio de TFG (taxa de filtração glomerular) menores que controles históricos com DRPAD. Apesar de tais resultados serem bastante promissores, este estudo se acompanha de algumas críticas, entre as quais o número limitado de pacientes tratados e o fato dos controles serem históricos, e não concomitantes (HIGASHIHARA et al., 2011). Ainda nesse contexto, um estudo clínico internacional e multicêntrico, finalizado recentemente, avaliou os efeitos do tratamento com tolvaptan em pacientes com DRPAD, reforçando as taxas de crescimento do volume renal, decréscimo da função renal e níveis de dor menores nos subgrupos que utilizaram a droga. No entanto, efeitos adversos relacionados a sede, poliúria, nictúria e polidipsia, como resultado da excreção de água com baixa concentração de eletrólitos, além de aumento significativo de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (TORRES et al., 2012). É importante mencionar, ainda, que a redução da liberação de vasopressina, obtida por meio de ingesta muito elevada de água, também

apresentou um efeito protetor sobre a doença renal policística em ratos *PCK* (NAGAO et al., 2006).

Outra via bastante estudada é a ação da somatostatina sobre receptores subtipo 2 (*sst2*), localizados em rim e fígado, capaz de modular negativamente os níveis celulares de AMPc. Um estudo inicial em pacientes com DRPAD, utilizando um análogo estável da somatostatina, a octreotida, mostrou que esta droga retardou a expansão do volume renal (MASYUK et al., 2007). Esta droga também limitou a progressão da doença cística renal e hepática em rato *PCK*, um modelo animal ortólogo à DRPAR humana, apoiando o conceito de inibição do crescimento cístico (RUGGENENTI et al., 2005).

A PC1 possui um papel biológico essencial, também, no processo de tubulogênese renal. Um importante estudo revelou que células MDCK (*Madin-Darby canine kidney*), transfectadas de forma estável com *PKD1* e cultivadas em meio gel de colágeno de três dimensões evoluíram para diferenciação celular terminal, associada a estruturas tubulares epiteliais bem desenvolvidas. Ao contrário, as mesmas células, submetidas à transfecção controle negativa e cultivadas nas mesmas condições, formaram estruturas multicelulares císticas (BOCA et al., 2007). Além disso, a expressão de PC1 induziu redução na taxa de proliferação celular e resistência a apoptose neste modelo experimental. Estudos posteriores atribuíram a indução de resistência a apoptose pela PC1 à ativação de fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) e Akt (*protein kinases B*) via GiCPR (*Gi-coupled receptors*). De fato, apesar de modelos animais com doença renal policística revelarem aumento da taxa de apoptose e ativação de PI3K e de Akt, o papel dessas proteínas na DRPAD ainda permanece incerto (BOCA et al., 2007; WAHL et al., 2007).

Diversos trabalhos também sugerem que PC1 possa funcionar como um receptor acoplado a proteína G, ativando $G\alpha$ e liberando $G\beta\gamma$ (DELMAS et al., 2002). A ativação de sinalização via proteína G regula a proliferação celular, diferenciação celular, apoptose e secreção de fluido (PARNELL et al., 1998; DELMAS, 2004). A redução da taxa de proliferação celular determinada pela ativação da PC1, através de um processo dependente de PC2, pode ativar JAK2 (*janus kinase 2*), determinando fosforilação, ativação e geração de homodímeros STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*) (BHUNIA et al., 2002). Uma vez translocados ao núcleo, esses dímeros se ligam ao promotor de *p21*, promovendo sua regulação positiva, subsequente inibição da atividade de Cdk2 (*cyclin-dependent kinase 2*) e

inibição do ciclo celular com parada em G0/G1 (ARNOULD et al., 1998). Esse processo parece contribuir para o efeito da PC1 na redução da taxa de proliferação celular.

Além das funções já mencionadas, as policistinas também desempenham um papel importante na adesão célula-célula, evidenciada pela expressão de PC1 na membrana plasmática em pontos de junção e contato célula-célula (SCHEFFERS et al., 2000). PC1 forma um complexo em junções de adesão com a E-caderina α , β , e γ -cateninas. Sob circunstâncias de privação de Ca^{2+} , PC1 e E-caderina são sequestradas em vesículas citoplasmáticas. A restauração do Ca^{2+} , por sua vez, deflagra o recrutamento de ambas as proteínas para restabelecer sítios de contato célula-célula (STREETS et al., 2003; MARKOFF et al., 2007). Além disso, um estudo propôs que a PC1 regule também a força mecânica de adesão entre as células, através do controle da formação de junções de adesão estabilizadas e associadas à actina (BOCA et al., 2007). Interessantemente, na DRPAD, os complexos PC1/E-caderina são quebrados, seguindo-se o sequestro interno de E-caderina e sua substituição por N-caderina (STREETS et al., 2009).

Além disso, PC1 é capaz de interagir com tuberina, o produto de TSC2 (*tuberous sclerosis complex 2*), um dos genes mutados na esclerose tuberosa, adjacente ao gene *PKD1* em 16p13.3. O complexo tuberina/hamartina (o produto de TSC1, outro gene mutado na esclerose tuberosa) inibe Rheb (*ras homolog enriched in brain*), um ativador de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Esses achados sugerem que na ausência de PC1 não haveria inibição de Rheb, levando à ativação de mTOR e ao fenótipo cístico (SHILLINGFORD et al., 2006). Para testar esta hipótese, esses autores utilizaram rapamicina, um inibidor da via mTOR, em um modelo de camundongo ortólogo à DRPAD1. Os resultados mostraram melhora do fenótipo cístico e proteção da função renal (SHILLINGFORD et al., 2006). Embora interessantes, esses achados devem ser interpretados com cautela, pois não está excluída a possibilidade de que tais efeitos se devam a uma inibição inespecífica de outras vias e/ou a um efeito anti-proliferativo não necessariamente relacionado à patogênese da doença. Estudos clínicos recentes com inibidores de mTOR, sirolimo (SERRA et al., 2010) e everolimo (WALZ et al., 2010), por sua vez, não mostraram benefícios significativos no volume renal total e/ou na TFG de pacientes com DRPAD.

Várias alterações, por fim, podem determinar perda da polaridade celular planar, podendo levar à conversão de estruturas tubulares em císticas, uma das características da DRPAD. Entre elas, destacam-se disfunções centrossomais, amplificação ou ativação da via

2.5.3 A Secreção de Fluido Cístico na DRPAD

Vários estudos discutem o conceito de que a secreção de fluido para a luz do cisto participe ativamente do processo de expansão cística. Essa secreção baseia-se em um transporte ativo secundário de cloreto. As células epiteliais renais possuem a capacidade de secretar e reabsorver soluto e fluidos. Em células normais, o fluxo de absorção é maior que o fluxo secretório. A reabsorção de Na^+ pelas células principais dos ductos coletores, aparentemente o principal segmento de origem dos cistos na DRPAD, é dirigida pela baixa concentração intracelular de Na^+ gerada pela Na-K-ATPase basolateral, acompanhada da entrada deste cátion através do canal EnaC (canal de sódio epitelial) e reabsorção de água pela membrana luminal através de canais aquaporina-2 sensíveis à vasopressina (GRAFFE et al., 2012).

Contudo, o comportamento das células epiteliais císticas é muito diferente do das células principais do ducto coletor cortical normal. Segundo o modelo proposto para este processo patológico, o Cl^- entra através da membrana basolateral por co-transportadores Na-K-2Cl, seguindo o gradiente de Na^+ estabelecido pela Na-K-ATPase basolateral, e sai da célula pela membrana luminal através do canal de cloreto CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Este canal seria ativado por AMPc, sendo responsivo à proteína quinase A apical (FLIEGAUF; BENZING; OMRAN, 2007). Este acúmulo ativo de Cl^- dentro do lúmen cístico, por sua vez, determina a secreção de Na^+ e água, seguindo a diferença de potencial transepitelial e o gradiente osmótico. Nesse contexto, a inibição de CFTR poderia reduzir a taxa de crescimento cístico. Um estudo revelou, de fato, que inibidores de CFTR retardaram o crescimento cístico e protegeram a função renal em um modelo de camundongo ortólogo à DRPAD1 de rápida evolução (YANG et al., 2008).

2.5.4 Cílio Apical Primário na DRPAD

Várias evidências experimentais apóiam o envolvimento do cílio apical primário na patogênese das doenças renais policísticas (YODER, 2007). O cílio primário/complexo policistínico parece ser sensível a estímulos ou variações mecânicas, como fluxo de fluido

intratubular, transduzindo sinais do meio extracelular para o intracelular através de transientes intracelulares de Ca^{2+} . Vale mencionar que PC2 também interage com TRPC1 (*transient receptor potential channel 1*) e TRPV4 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 4*), proteínas que podem potencialmente se constituir em componentes do aparelho mecano-sensorial do cílio primário. Nesse contexto, defeitos na formação, estrutura ou função ciliar poderiam resultar em desbalanço em favor de proliferação e alterações de polaridade celular e secreção transepitelial de Cl^- (SCHEFFERS et al., 2000).

Por meio de modelos animais geneticamente modificados, resultados adicionais demonstraram, de fato, conexão entre cílio primário e doença renal policística, uma vez que a inativação tecido-específica de um componente motor anterógrado, KIF3A, comprometeu o transporte intraflagelar necessário ao tráfego ciliar de proteínas e à formação do cílio primário (LI et al., 2003). Tais camundongos desenvolveram cistos renais a partir do 5º dia de vida e apresentaram insuficiência renal por volta dos 21 dias de idade. Além de ausência do cílio apical nas células císticas, foram observadas alterações tanto no nível celular como molecular, incluindo aumento nas taxas de proliferação e apoptose, e alteração do perfil de expressão de EGFR (*epidermal growth factor receptor*). Estudos adicionais sugerem, ainda, que a sinalização via Ca^{2+} e sua modulação possam envolver a ativação de receptores de rianodina (NAULI et al., 2003), a interação entre PC2 e o receptor de inositol 1,4,5 tri-fosfato do tipo I e a interação entre PC2 e syntaxina-5 (LI et al., 2005).

Outro estudo sugere que a porção carboxi-terminal da PC1 possa ser clivada e migrar para o núcleo da célula. A PC1 pode sequestrar o fator de transcrição STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) no cílio, impedindo sua ativação. O bloqueio do fluxo de fluido luminal deflagraria a clivagem dos 112 aa finais. Este fragmento p112 interagiria com STAT6 e com o co-ativador P100, por sua vez, estimulando a atividade transcricional (LOW et al., 2006). Lal et al. (2008) propõem que o estímulo mecânico do cílio apical primário deflagre a clivagem e a liberação de toda a cauda carboxi-terminal (p200). Este fragmento se ligaria à β -catenina no núcleo e inibiria a sinalização Wnt canônica.

2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA

As manifestações clínicas da doença policística autossômica dominante felina são variáveis, sendo associadas ao crescimento dos cistos e à progressiva compressão do parênquima adjacente, o que pode levar à insuficiência renal (BILLER, 1994; FELDHahn, 1995). Biller et al. (1996) sugerem que, em razão da evolução lenta da doença, nem todos os gatos afetados irão desenvolver sintomatologia clínica. O ritmo de crescimento dos cistos renais é muito variável, diferindo em tamanho e quantidade de um rim para o outro em um mesmo gato, entre os pais e os descendentes atingidos, e entre as linhagens genéticas. Gatos afetados apresentam-se clinicamente sadios por quase toda a vida e os sintomas ocorrem, mais frequentemente, por volta de sete a dez anos de idade, embora haja relato em animais mais jovens (BECK; LAVELLE, 2001).

O tipo e a gravidade dos sinais clínicos e achados laboratoriais dependem da presença ou não de insuficiência renal crônica. Em animais em que o diagnóstico é precoce, os achados clínicos se restringem à nefromegalia bilateral e os exames laboratoriais não apresentam alterações dignas de notas (BILLER et al., 1996). Nas formas mais avançadas da doença, os rins apresentam-se aumentados, com cistos de diferentes tamanhos, variando de poucos milímetros a vários centímetros e distribuídos pelo córtex e pela medula renais. Nesta enfermidade, os cistos renais podem se originar do epitélio de segmentos proximais e distais do néfron, assim como já descrito em humanos (EATON et al., 1997; IGARASHI; SOMLO, 2002).

A maioria dos sintomas observados nos animais afetados é consequência do aumento do tamanho dos rins e das complicações associadas aos cistos, os quais ainda vão depender do grau de comprometimento do parênquima renal (SCHERDING, 1994). Geralmente, pode-se observar desidratação, letargia, anorexia, vômito, polidipsia, poliúria, perda de peso, hematúria, nefrolitíase e distúrbio de concentração urinária, todos sintomas relacionados com a insuficiência renal crônica (LULICH et al., 1995; BILLER et al., 1996; MALIK, 2001). Caso haja infecção nos cistos, os animais poderão apresentar febre, piúria e leucocitose (CRAWFORD, 1993). A ocorrência de hematúria em gatos com DRPAD é provavelmente causada por um sangramento intra-renal (PEDERSEN et al., 2003).

Embora a DRPAD apresente um fenótipo renal predominante, ela se constitui em uma doença sistêmica, associando-se também manifestações extra-renais. Em humanos, dentre essas manifestações destacam-se o desenvolvimento de cistos hepáticos, aneurismas intra-cranianos e valvopatias cardíacas (GABOW et al., 1992). Fenótipos menos frequentes incluem ainda cistos pancreáticos, seminais e aracnoides, hérnias abdominais e inguinais, divertículos colônicos e outros achados vasculares como aneurismas e dilatação de raiz aórtica (GABOW, 1993; HARRIS; TORRES, 2009). O acometimento de outros órgãos também é relatado, frequentemente, na DRPAD em felinos (EATON et al., 1997).

Em seres humanos, os cistos hepáticos constituem a manifestação extra-renal mais comum na DRPAD, sendo geralmente detectados 10 anos após o aparecimento dos primeiros cistos renais (BASTOS, 2010). Com intuito de aumentar a sensibilidade metodológica, um estudo utilizando ressonância magnética demonstrou a presença de cistos hepáticos em 58, 85 e 94% dos pacientes nas faixas de idade de 15-24, 25-34 e 35-46 anos de idade, respectivamente. No entanto, disfunção hepática e hipertensão portal são raras na DRPAD humana, mesmo na presença de múltiplos cistos hepáticos (BAE et al., 2006). Fato semelhante ocorre em felinos, nos quais cistos hepáticos são descritos em 4 a 22% de gatos com rins policísticos, os quais também parece ser mais frequente em animais mais velhos (LETTOW; DAMMRICH, 1967; STEBBINS, 1989; FELDHAHN, 1995; EATON et al., 1997; LULICH et al., 1988; BONAZZI et al., 2007; DOMANJKO-PETRIC; CERNEC; COTMAN, 2008).

Ademais, alguns trabalhos relatam uma alta proporção de animais com doença renal policística associada à fibrose hepática congênita (FHC), variando de 35 a 48% (EATON et al., 1997; BOSJE et al., 1998; WITHAM et al., 2011). Em humanos, os casos de FHC estão mais comumente associados à doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR), que se caracteriza por dilatações de ductos coletores renais e disgenesia biliar com fibrose hepática (DIAS et al., 2010; ZERES et al., 1998a). Todas as formas típicas da DRPAR devem-se a mutações em um mesmo gene, *PKHD1* (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1*). Este locus foi identificado por Onuchi et al. e Ward et al. Em 2002. No entanto, a FHC também é descrita em associação com a doença renal policística autossômica dominante em humanos, particularmente em algumas famílias (LIPSCHITZ et al., 1993; O'BRIEN et al., 2012). Em felinos, no entanto, os relatos existentes de doença renal policística e fibrose hepática congênita (EATON et al., 1997; BOSJE et al., 1998; WITHAM et al., 2011) não realizaram os exames genéticos para a detecção da mutação relacionada a DRPAD.

Cistos pancreáticos são raramente descritos em felinos com doença renal policística (SKRODZKI et al., 1992; BOSJE et al., 1998). Em um dos trabalhos, 25% dos animais com lesões renais e fibrose hepática apresentavam também fibrose e inflamação pancreática, porém não possuíam cistos no pâncreas (BOSJE et al., 1998).

A quarta parte dos pacientes humanos com DRPAD apresenta prolapso de valva mitral (LUMIAHO et al., 2001; QIAN et al., 2007). Insuficiência aórtica e dilatação da raiz da aorta também podem ocorrer. Indivíduos com esta moléstia também apresentam um risco elevado de derrame pericárdico, provavelmente em virtude de uma maior complacência do pericárdio parietal. Tais efusões, entretanto, são geralmente bem toleradas e não-associadas a manifestações clínicas significativas (QIAN et al., 2007). Em contrapartida, cardiopatias em felinos são infreqüentemente descritas em animais com DRPAD. Em um estudo, dos 22 gatos afetados, um deles apresentou dilatação biventricular cardíaca e outro hipertrofia de ventrículo esquerdo (EATON et al., 1997). Apesar de aneurismas intracranianos assintomáticos serem descritos em 8% dos seres humanos com DRPAD, o que equivale a uma freqüência três a quatro vezes maior que na população em geral (GIETELING; RINKEL, 2003; YOO et al., 2014), os mesmos não foram descritos em gatos.

O desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) é mais frequente e precoce em pacientes humanos com DRPAD, sendo encontrada em mais de 50% dos pacientes antes de redução significativa da taxa de filtração glomerular (TFG) (BELL et al., 1988). Diversas evidências sugerem que a ativação do sistema renina-angiotensina intra-renal desempenhe um papel central na gênese e manutenção da HAS associada a doenças renais policísticas, enquanto que o papel do sistema circulante é controverso. Admite-se que a ativação do sistema renina-angiotensina decorra de isquemias renais setoriais, consequentes à progressiva expansão cística (KOCYIGIT et al., 2013). Outros fatores também parecem contribuir para o desenvolvimento de HAS nesta desordem, incluindo aumento da atividade simpática, resistência à insulina, elevação dos níveis de endotelina-1 e redução da atividade da enzima óxido nítrico sintetase constitutiva e o próprio crescimento cístico (AL-NIMRI et al., 2003; FONSECA et al., 2014). Entretanto, a relação entre DRPAD e a ocorrência de hipertensão em felinos ainda é controversa.

A hipertensão arterial sistêmica em felinos tem sido frequentemente diagnosticada como primária ou secundária à insuficiência renal crônica, ao hipertireoidismo ou à diabetes *melittus* (KOBAYASHI; PETERSON; GRAVES, 1990; LITTMAN, 1994; JENSEN et al., 1997;

ELLIOT et al., 2001). Em um estudo conduzido por Miller et al. (1999), felinos com doença renal policística autossômica dominante não apresentaram hipertensão arterial. No entanto, um pequeno aumento da pressão média e tendências de aumento da pressão sistólica e diastólica, assim como a redução da atividade da renina sérica foram descritos em gatos com DRPAD (PEDERSEN et al., 2003). Em metade dos animais afetados nesse último estudo, notou-se aumento da relação aldosterona:renina plasmática. É importante ressaltar que a confirmação de hipertensão arterial sistêmica em felinos é determinada pela mensuração da pressão arterial em pelo menos três momentos, de forma seriada, e tal conduta objetiva excluir a possibilidade de artefato associado à ansiedade, estresse ou desconforto do paciente. A presença de hipertensão arterial nos gatos é considerada quando o valor de pressão sistólica é superior a 165 mmHg e diastólica superior a 139 mmHg (RUBIN, 1997).

2.7 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA

O diagnóstico de doença renal policística autossômica dominante em felinos pode ser realizado através de uma anamnese minuciosa, levando em conta o histórico do paciente e seus familiares, o exame físico, os achados laboratoriais, os resultados de exames de imagem e do teste molecular. O diagnóstico baseia-se na análise diferencial das afecções que cursam com aumento do volume renal e doença renal crônica terminal em felinos (CARVALHO, 2004). O diagnóstico precoce é de grande importância para se prorrogar o aparecimento dos sintomas clínicos relacionados a doença renal crônica terminal (BILLER et al., 1994; WHITE; MALIK; NORRIS, 2011).

2.7.1 Exames clínico e laboratoriais

O aumento do volume renal percebido pelo proprietário como distensão abdominal, ou incidentalmente, encontrada pelo clínico durante a palpação, pode ser um dos primeiros sinais da DRPAD em felinos com necessidade de investigação imediata. Ao exame físico, dependendo do estágio da doença, os rins palpados apresentam-se grandes e irregulares

(BILLER et al., 1994). Os sintomas e os achados laboratoriais dependem do grau de comprometimento do parênquima renal e, portanto, da presença ou não da doença renal crônica (SCHERDING, 1994). Infelizmente, apenas os exames físico e laboratoriais não são capazes de confirmar ou excluir um diagnóstico de DRPAD em felinos, já que nenhuma alteração é específica para essa doença (BILLER et al., 1994).

Em animais com diagnóstico mais tardio, as alterações laboratoriais normalmente observadas incluem hiperazotemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica e anemia não regenerativa (RUBIN, 1997; POLZIN et al., 2005). É comum também observar isostenúria, ou seja, o valor da densidade urinária próxima a do plasma, devido à redução da capacidade renal de concentração urinária, proteinúria discreta a moderada e sedimento com baixa celularidade (RUBIN, 1997; GRECO, 2001; POLZIN et al., 2005). Entretanto, alguns gatos com doença renal crônica terminal podem apresentar densidade urinária superior a 1,025, havendo, em relato experimental, a ocorrência de densidade urinária entre 1,020 e 1,070, mesmo nos casos em que ocorre a redução de 75% da capacidade funcional renal (RUBIN, 1997).

Antes da difusão de técnicas de imagem não-invasivas na rotina clínica veterinária, o exame histopatológico era o método de diagnóstico *post-mortem* confirmatório para a DRPAD em felinos (EATON et al., 1997). As características histológicas dos cistos renais variam marcadamente. A maioria dos cistos são revestido por uma camada única de epitélio baixo ou pavimentoso, sendo preenchidos por escasso material proteináceo ou por células epiteliais degeneradas. Alguns cistos podem conter fibrina e/ou sangue. Segundo Eaton et al. (1997), não há relação entre o tamanho do cisto e a morfologia do epitélio, e a maioria dos cistos estão associados apenas a pequena compressão do parênquima adjacente. Ainda, fibrose e nefrite túbulo-intersticial crônica, caracterizada pela infiltração multifocal de linfócitos, plasmócitos e raros neutrófilos, são mais frequentes nos animais afetados, porém nem sempre estão anatomicamente associados aos cistos.

É importante salientar que a punção citológica por agulha fina guiada por ultrassom e, posterior análise do líquido, pode auxiliar no diagnóstico de co-infecções bacterianas, mas possui um baixo valor diagnóstico, visto que se pode coletar fluido cístico pobremente celular ou ainda puncionar uma região adjacente aos cistos, no caso dos mesmos serem pequenos, levando a um diagnóstico errôneo de processo inflamatório crônico, devido a associação frequente entre nefrite crônica túbulo-intersticial e rins policísticos (SCHERDING,

1994; PALOU et al., 1998). Além disso, a biópsia renal é contra-indicada em casos de cistos, abscessos ou hidronefrose pela grande chance de extravasamento do conteúdo para a cavidade abdominal (FELDHahn, 1995).

2.7.2 Técnicas de diagnóstico por imagem

Como as manifestações clínicas da doença renal policística autossômica dominante são resultantes da insuficiência renal crônica gerada pela compressão do parênquima renal por múltiplos cistos, os exames clínicos e análises laboratoriais frequentemente não são capazes de excluir ou confirmar o diagnóstico definitivo e precoce de DRPAD, fazendo-se necessária a utilização de métodos de diagnóstico por imagem (BILLER et al., 1996). Na verdade, esses métodos são imprescindíveis no diagnóstico diferencial de outras causas de aumento de volume renal em felinos, como linfoma renal, nefrite piogranulomatosa por peritonite infecciosa felina, hidronefrose e pseudocisto perinéfrico (BILLER, 1994; CUYERS et al., 1997; DIBARTOLA, 2000).

Neste contexto, a radiografia não é um exame de rotina para o diagnóstico de DRPAD, pois fornece informações limitadas, sendo que, muitas vezes, os rins de animais afetados apresentam aspecto normal nas radiografias abdominais. Os cistos são visualizados como pontos não uniformes de maior radiopacidade que devem ser diferenciados de neoplasias, abscessos, artefatos e hidronefrose. O achado radiográfico mais sugestivo de doença cística seria o aumento da silhueta renal (BECK; LAVELLE, 2001). No entanto, a urografia excretora pode auxiliar no diagnóstico da DRPAD. Os cistos ficam preenchidos por meio de contraste e caracterizam-se por numerosas formas circunscritas e radiotransparentes (DIBARTOLA, 2000).

Nos últimos anos, houve um crescente aumento do emprego da ultrassonografia (US) diagnóstica na clínica de pequenos animais, sendo esse um método valioso para o diagnóstico de DRPAD. Entre suas vantagens, destacam-se sua facilidade de realização, baixa invasividade, pouca preparação do paciente, ausência de efeitos secundários, podendo ser realizada independente dos valores séricos de ureia e creatinina do animal. Ademais, esse método tem permitido um diagnóstico *ante mortem* e precoce da DRPAD, antes do desenvolvimento da insuficiência renal (BECK; LAVELLE, 2001).

O exame ultrassonográfico permite obter informações quanto a anatomia renal, como dimensões, forma, contorno e arquitetura interna. Além disso, ele facilita a detecção de lesões focais do parênquima do rim incluindo cistos, tumores, infartos, hematomas, abscessos e nefrocalcinose devido aos seus princípios de geração de imagem, sendo mais específico que a radiografia nesses casos (YEAGER; ANDERSON, 1989; KINNS et al., 2010).

Os rins são órgãos retroperitoneais, circundados por tecido adiposo. Na avaliação longitudinal, através do ultrassom, é possível a identificação da cápsula renal, que produz um fino eco brilhante quando a onda sonora incide perpendicularmente. A região cortical, com maior celularidade, é mais ecogênica que a região medular, sendo esta última composta majoritariamente por túbulos do sistema coletor e possuindo uma maior quantidade de fluido, o que a torna hipocogênica (WALTER et al., 1988; CARVALHO, 2004).

As características ultrassonográficas dos cistos renais compreendem um contorno arredondado, ovalado ou irregular, paredes lisas e finas, com margens nitidamente delimitadas, reforço acústico posterior, dependendo do tamanho da lesão, e uma região anecogênica com extensão distal nas laterais do cisto, esse artefato é chamado de sombreamento das margens e resulta da refração do feixe sonoro quando passa pelas bordas arredondadas (BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003; CARVALHO, 2004). A maioria dos cistos são anecóicos, porém alguns apresentam conteúdo ecogênico e, caso haja contaminação bacteriana secundária, podem revelar parede espessa e fluido hiperecogênico em seu interior (BECK e LAVELLE, 2001). Os cistos são majoritariamente identificados na região cortical e junção cortico-medular e, em menor proporção, na região medular (REICHLE; DIBARTOLA; LÉVEILLÉ, 2002). Segundo Domanjko-Petric, Cernec e Cotman (2008), os cistos corticais são mais fáceis de serem identificados pela ultrassonografia devido a maior ecogenicidade dessa região.

Além da presença de cistos renais, os felinos afetados também podem apresentar perda de definição da junção cortico-medular, associada ao processo inflamatório crônico, e pequenos focos hiperecóticos com sombra distal, correspondente a áreas de mineralização confirmadas por exame histopatológico (REICHLE; DIBARTOLA; LÉVEILLÉ, 2002).

Entretanto, a precisão e confiabilidade do exame ultrassonográfico para detecção dos cistos dependem da experiência dos operadores que realizam e interpretam o exame, assim como da qualidade e resolução do equipamento (BILLER, 2003). O tamanho dos cistos afeta consideravelmente a sensibilidade da técnica, principalmente quando a doença ainda

está em fase inicial. Em felinos com cistos pequenos e em grande número, tem-se observado um padrão ultrassonográfico hiperecogênico ou complexo, graças à presença de múltiplas interfaces refletoras. Este padrão pode ser confundido com outras lesões renais. A qualidade do equipamento também interfere no resultado do exame, Barthez et al. (2003) recomendaram o uso de um transdutor de alta frequência, com pelo menos 7,5MHz, além de aparelhos com boa resolução de imagem.

A sensibilidade do exame ultrassonográfico, definida como o número de animais positivos para DRPAD por esse método dentro de uma faixa etária específica, dividida pelo número total de felinos positivos para essa doença através de exame histopatológico renal, foi de 75% em animais com menos de 16 semanas de idade e de 91% em gatos com mais de 36 semanas. Em ambos os casos, a especificidade, resultante da divisão do total de animais negativos para essa moléstia pela US e pela histopatologia renal, foi de 100% em ambas as idades (EATON et al., 1997).

Em estudo mais recente, a sensibilidade do exame ultrassonográfico foi considerada de 96,2% e a especificidade de 91% para animais de até 4 semanas de idade, quando comparado com o teste genético para a detecção da mutação causadora da doença. Os autores discutem que um dos motivos que pode ter influenciado o aumento da sensibilidade no diagnóstico precoce de DRPAD seria a evolução tecnológica pela utilização de transdutores modernos de frequências mais altas (10 MHz e 14 MHz), que proporcionam imagens de regiões menores e mais superficiais com melhor resolução (BONAZZI et al., 2009).

Apesar de, em raras ocasiões, os animais afetados pela DRPAD serem detectados entre seis a sete semanas de idade, um diagnóstico negativo nessa faixa etária não exclui a possibilidade dos animais desenvolverem cistos em idades mais avançadas (BARRS et al., 2001). Dessa forma, é indicado que a triagem ultrassonográfica seja realizada nos animais a partir de 10 meses de idade, sendo que a presença de pelo menos uma lesão cística anecóica bem definida, independente do tamanho em um rim de felinos da raça persa, mestiços ou raças aparentadas seria suficiente para o diagnóstico da doença renal policística autossômica dominante (CANNON et al., 2001). Segundo Kappe et al. (2005), cistos renais podem se desenvolver em gatos sem critérios diagnóstico para DRPAD, mas parecem ser raros. Nesse mesmo estudo, os autores demonstraram que apenas 0,5% de um total de 1527 felinos,

excluindo Persas, mestiços e aparentados, apresentavam cistos renais, porém, não foi especificado a idade desses animais com cistos.

A ultrassonografia tem sido considerada o método de escolha para diagnosticar a DRPAD em humanos, pelo fato de não necessitar de contraste e/ou radiação. Segundo Pei e Watnick (2010), os critérios diagnósticos ultrassonográficos atualmente em uso para seres humanos estabelecem que três ou mais cistos renais (unilaterais ou bilaterais) são suficientes para diagnosticar indivíduos com idade de 15 a 39 anos; dois ou mais cistos em cada rim são suficientes para o diagnóstico em indivíduos entre 40 e 59 anos; e quatro ou mais cistos em cada rim são necessários para diagnosticar os indivíduos com 60 anos ou mais. Adicionalmente, menos de dois cistos renais em indivíduos em situação de risco, com idade menor ou igual a 40 anos, são suficientes para excluir a doença. Nos casos em que a ultrassonografia é duvidosa, exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser utilizados. No entanto, na medicina veterinária, ainda não existem critérios ultrassonográficos bem estabelecidos para o diagnóstico da DRPAD em felinos (BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003).

De qualquer forma, a ultrassonografia ainda se revela a forma mais efetiva e prática como método de diagnóstico e triagem na população felina para a DRPAD. Além disso, quando realizada de forma seriada, tem a vantagem de ser capaz de estimar a gravidade e a progressão da doença em gatos afetados, com ou sem manifestações clínicas (WILLS et al., 2009). A caracterização dos cistos renais em felinos através de tomografia computadorizada recomenda o uso de contraste para melhor diferenciação entre as lesões e o parênquima renal. No entanto, essa não é a técnica rotineiramente utilizada para o diagnóstico de doença renal policística felina por diferentes fatores (REICHLE; DIBARTOLA; LÉVEILLÉ, 2002).

2.7.3 Diagnóstico Molecular

Apesar de a DRPAD ser a doença genética mais prevalente em felinos domésticos, até o ano de 2004, o único método prático, não invasivo e disponível para o diagnóstico era através do exame ultrassonográfico. Análises de ligação gênica por microssatélites, homólogos a regiões cromossômicas humanas específicas, em felinos sadios e afetados pela DRPAD permitiram a identificação do marcador FCA476, correspondente ao gene *PKD1* no

cromossomo E3 felino (GRAHN et al., 2004; YOUNG et al., 2005). No mesmo ano, Lyons et al. (2004), através da clonagem e sequenciamento desse segmento gênico no Centro Avançado de Tecnologia do Genoma da Universidade de Oklahoma (USA), descreveram a transversão de uma citosina para uma adenosina (C>A) no *exon* 29 desse gene em felinos afetados pela DRPAD. Esta alteração causa uma anormalidade na tradução da proteína com a troca do aminoácido cisteína (UGC), para um códon de terminação (UGA), tornando a proteína truncada a aproximadamente 33% do seu término, sendo essa a única mutação relacionada a DRPAD felina já descrita na literatura (MURPHY, 2000; IGARASHI; SOMLO, 2002; LYONS et al., 2004; HELPS; TASKER; HARLEY, 2007). A mutação foi identificada em estado de heterozigose em todos os gatos afetados analisados e nenhum homozigoto foi identificado, sugerindo que a mutação em homozigose seja letal na fase embrionária (LYONS et al., 2004; HELPS; TASKER; HARLEY, 2007).

Além disso, este mesmo grupo de pesquisadores padronizaram o exame diagnóstico da mutação relacionada a DRPAD felina pelo método de PCR-RFLP (*Polymerase chain reaction–restrictionfragment length polymorphism*). Nessa técnica, primeiramente é realizada a amplificação de um fragmento de 559 pares de base (pb) do *exon* 29 do gene *PKD1* felino, seguido pela clivagem do *amplicon* com a enzima de restrição *MlyI*, produzindo dois fragmentos de 316 e 243 pb. Este procedimento foi aplicado em uma população de 81 gatos da raça Persa e aparentados, sendo que 48 deles foram diagnosticados com cistos renais pelo exame ultrassonográfico e 33 foram considerados normais. Após análise, todos os animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de DRPAD apresentaram a mutação C>A, correspondente a presença de dois fragmentos de 316 e 243 pb após a realização do método de PCR-RFLP. Por outro lado, o mesmo padrão não foi identificado em nenhum dos animais considerados normais, ou seja, sem alterações ultrassonográfica e considerados normais (LYONS et al., 2004).

Apesar de ser uma técnica robusta e com menor custo que o teste genético, resultados falso-negativos podem ser obtidos pela PCR-RFLP para detecção da mutação C>A do *exon* 29 do gene *PKD1* relacionada a doença renal policística autossômica felina, devido à amostragem com baixa concentração de material genético, falhas técnicas e erros humanos (BONAZZI et al., 2009).

Helps, Tasker e Harley (2007) realizaram a identificação do polimorfismo de nucleotídeo único causador da DRPAD em felinos no Reino Unido, utilizando a técnica de

PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real, demonstrando concordância completa com os exames ultrassonográficos. Devido a maior sensibilidade e obtenção de um produto de amplificação menor, a PCR em tempo real é indicada para detecção de DRPAD felina em amostras de difícil isolamento de material genético como blocos de parafina. Outras adaptações de técnicas moleculares já foram descritas na literatura, porém devido ao custo e acessibilidade técnica, não são empregadas rotineiramente (SON et al., 2008; CRIADO-FORNELIO; BULING; BARBA-CARRETERO, 2009).

No entanto, apesar do desenvolvimento de técnicas mais acuradas para o diagnóstico molecular, alguns felinos apresentam alterações ultrassonográficas e histopatológicas sugestivas de doença renal policística, porém com resultado negativo para transverso conhecida (C>A) do gene *PKD1* no teste genético. Em um estudo realizado na Alemanha, 2,5% (3/116) dos felinos que possuíam cistos renais pela US foram negativos para mutação pela PCR-RFLP e sequenciamento (KAPPE et al., 2005). Helps, Tasker e Harley (2007) também descreveram um felino filhote da raça Bengal e um adulto de pelo curto com lesões histopatológicas compatíveis com DRPAD, mas genótipo selvagem através da PCR em tempo real. Ainda, um Persa de três meses com cistos em ambos os rins apresentou resultado negativo no teste genético por PCR-RFLP e sequenciamento. Esses dados sugerem a existência de outras mutações causadoras do fenótipo renal policístico em felinos, ou ainda outros genes possivelmente envolvidos, como o *PKD2* que ocorre também em humanos, sendo necessária uma ampla investigação desse quesito (BONAZZI et al., 2009).

2.8 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A ausência de dados epidemiológicos nacionais impede o conhecimento da prevalência da DRPAD felina no Brasil. Esta realidade traz consigo um problema crítico, pois o desconhecimento da dimensão da doença em nosso meio pode potencialmente prejudicar o delineamento de propostas de controle e erradicação desta doença nos criadores de felinos (YOUNG et al., 2005). Sendo assim, a primeira grande importância deste estudo foi, a partir de análises fenotípicas e moleculares, estabelecer a prevalência da DRPAD em gatos Persa e mestiços criados na região do Estado de São Paulo. Esperamos, assim, contribuir para o controle dessa enfermidade no plantel brasileiro, objetivando a formulação de

medidas preventivas da doença, incluindo o aconselhamento genético e suporte terapêutico aos animais afetados.

Outro aspecto de grande relevância está associado à caracterização clínica, morfológica, laboratorial e molecular da DRPAD felina com objetivo de aprimorar o diagnóstico dessa importante enfermidade dentro da medicina felina, além de caracterizar um modelo animal de médio porte ortólogo à DRPAD tipo 1 humana. De fato, tais propriedades amplia consideravelmente as oportunidades de elucidação de mecanismos associados a sua patogênese e progressão, bem como de estudo de intervenções terapêuticas potenciais de diferentes perfis (CANNON et al., 2001). Essas possibilidades são particularmente interessantes, dada a natureza espontânea da doença felina e os limites impostos pelos modelos císticos murinos, mesmo ortólogos. Para tanto, analisamos gatos Persas de diversas idades e de ambos os sexos, por meio de análises clínicas, bioquímicas, hematológicas, moleculares e por exames de imagem.

3 OBJETIVO

Analisar a prevalência da doença renal policística autossômica dominante em gatos da raça Persa e mestiços criados no estado de São Paulo e avaliar uma coorte de animais através de parâmetros clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e genéticos.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do estudo são:

- Estabelecer a prevalência da mutação C>A no *exon* 29 do gene *PKD1* em felinos da raça Persa e mestiços no Estado de São Paulo;
- Avaliar as alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística em felinos da raça Persa.
- Avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia da ultrassonografia renal em relação ao mapeamento genético da doença renal policística autossômica dominante felina.
- Avaliar as alterações clínicas e laboratoriais dos animais acometidos pela doença renal policística autossômica dominante felina.
- Avaliar as alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas dos animais acometidos pela doença renal policística autossômica dominante felina.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi executado de acordo com o protocolo experimental aprovado pelas Comissões de Ética do Hospital Veterinário (HOVET) e Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (nº 1812010514). O projeto foi realizado no Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP) e no Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/ HOVET da FMVZ-USP.

4.1 ANIMAIS

Neste projeto foram avaliados 252 felinos da raça Persa, mestiços ou raças aparentadas, oriundos de proprietários e criadores comerciais registrados no Estado de São Paulo.

Inicialmente, foi divulgada uma chamada pública para participação nesse projeto de pesquisa em três revistas veterinárias (Anexo A). Nesta primeira fase, foram recebidas amostras de *swabs* orais de 170 animais oriundos de diferentes cidades do Estado de São Paulo, os quais foram avaliados pelo teste genético para a única mutação atualmente descrita e relacionada com a DRPAD felina. Para isso, os proprietários receberam pelos correios um kit contendo informações do projeto (Apêndice A), termo de sigilo e confidencialidade (Apêndice B), termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C), instruções sobre a coleta do material genético (Apêndice D), tubos eppendorfs e swabs estéreis embalados individualmente. Todos os materiais biológicos foram acondicionados a -20°C após o recebimento no Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular da FMVZ-USP.

Em uma segunda fase, foi selecionada uma coorte de mais 82 felinos da Raça Persa, independente de sexo e idade, oriundos de doze criadores diferentes e duas clínicas veterinárias localizados na Região Metropolitana de São Paulo. Estes animais foram submetidos à anamnese, exame físico, coleta de sangue e urina para análises laboratoriais e

genéticas, mensuração da pressão arterial, eletrocardiografia, ecocardiografia e ultrassonografia *in locu* nos gatis selecionados. Da mesma forma, os proprietários foram informados sobre o projeto e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, os quais encontram-se devidamente arquivados.

Os animais desta coorte foram separados em dois grupos de acordo com as características ultrassonográficas sugestivas ou não de doença renal policística (DRP). Foram considerados sugestivos animais acima de 10 meses de idade, no mínimo, uma lesão renal anecóica bem definida com reforço acústico posterior (cisto) em pelo menos um dos rins.

GRUPO I (GI): animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística, ou seja, com no mínimo um cisto renal bem definido em pelo menos um dos rins.

GRUPO II (GII): animais sem alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística.

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAME FÍSICO

A anamnese e o exame físico foram realizados de acordo com o protocolo estabelecido pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Veterinária da Universidade de São Paulo. Os sintomas considerados pelo estudo foram: perda de peso, disorexia, poliúria, polidipsia, êmese, diarreia e convulsão, considerando-se presença ou ausência destes sinais. Outras manifestações foram assinaladas, caso relatadas pelos proprietários.

Os dados de exame físico considerados foram: estado geral (0-2, sendo 0=bom, 1=regular e 2=ruim); respiração (0-2, sendo 0=eupneica, 1=distrição inspiratória e 2=taquipneia), hidratação (0-1, sendo 0=adequada e 1=desidratado); mucosas (0-1, sendo 0=normocoradas, 1=hipocoradas); tempo de preenchimento capilar (TPC) (0-1, sendo 0=normal e 1=aumentado); pulso femoral (0-2, sendo 0=normosfigmia, 1=taquisfigmia e 2=bradisfigmia); ritmo cardíaco (0-1, sendo 0=regular e 1=irregular); características das bulhas cardíacas (0-2, sendo 0=normofonéticas, 1=hiperfonéticas e 2=hipofonéticas); sopro cardíaco (1-6, segundo escala de Friedman); foco do sopro sistólico (0-5, sendo=ausente,

1=bordo esternal, 2=bordo esternal esquerdo, 3= bordo esternal direito, 4=foco mitral, 5=todos os focos, 6= focos tricúspide e 7=focos mitral e tricúspide); auscultação pulmonar (0-1, sendo 0=sem alterações, 1=ruído inspiratório) e palpação da glândula tireóide (0-1, sendo 0= sem alterações e 1=aumentada).

4.3 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Amostras de sangue periférico foram coletadas por punção da veia jugular ou veia femoral dos animais, por médico veterinário, e divididas em duas alíquotas. Uma delas foi armazenada em tubo estéril contendo anticoagulante etileno-diaminotetracético(EDTA) a 7,5% (Vacuntainer SST®, Becton Dickinson, Brasil) para realização de hemograma, contagem de plaquetas e extração de DNA. Também foi realizada lâmina de esfregaço sanguíneo com sangue *in natura* no momento da coleta para contagem diferencial leucocitária. A outra alíquota foi transferida para tubo de plástico contendo gel separador de soro (Vacuntainer SST®, Becton Dickinson, Brasil), o qual foi posteriormente centrifugado a 1500 rotações por minuto (rpm), durante 10 minutos, para obtenção do soro sanguíneo.

As amostras de urina foram obtidas de forma asséptica por cistocentese, guiada ou não por ultrassonografia, utilizando seringas plásticas estéreis descartáveis após higienização do ponto de punção.

Todos os materiais biológicos foram acondicionados a 4°C até chegada no laboratório de análises clínicas, os quais foram processados imediatamente.

4.4 HEMOGRAMA

O número de hemácias, leucócitos e plaquetas, a concentração de hemoglobina e o hematócrito foram determinados em contador automático de uso veterinário (contador hematológico modelo Mindray BC 2800. Vet®). A contagem diferencial dos leucócitos e a avaliação morfológica de hemácias e leucócitos foram realizados em esfregaços de sangue, confeccionados *in natura* e corados pelo corante de Rosenfeld (May-Grünwald modificado),

sendo observados em microscópio óptico de modelo Nikon E-200, na objetiva de imersão (100x).

4.5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As análises bioquímicas foram realizadas em analisador automático (Liasys, S.R.L. Analyzer Medical System®, Roma), de acordo com os padrões do Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, utilizando, quando necessário, *kits* comerciais. Essas análises envolveram as determinações das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio, cloreto, fósforo, sódio, potássio, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamil transferase, albumina e proteína total, pelos seguintes métodos:

- Alanina aminotransferase (ALT): método cinético ultravioleta, segundo IFCC (Biosystem código 11533, Espanha).
- Albumina: método colorimétrico de verde de bromocresol.
- Aspartato aminotransferase (AST): método cinético ultravioleta, segundo IFCC (Biosystems código 11531, Espanha).
- Cálcio: método arsenazo por espectrofotometria (Biosystems código 11570, Espanha).
- Cloreto: método do eletrodo íon seletivo (aparelho AVL-OMNI4-Roche®, EUA).
- Creatinina: método colorimétrico de Jaffé modificado (picrato alcalino).
- Fosfatase alcalina (FA): método cinético colorimétrico segundo IFCC/ SeqC (Biosystems código 11518, Espanha).
- Fósforo inorgânico: método enzimático colorimétrico fosfomolibdato/uv (Biosystems código 11508, Espanha).
- Gama-glutamilttransferase (GGT): método cinético colorimétrico (Biosystems 11520, Espanha).
- Potássio: método do eletrodo íon seletivo (aparelho AVL-OMNI4-Roche, EUA).
- Proteína Total: método colorimétrico do Biureto.
- Sódio: método do eletrodo íon seletivo (aparelho AVL-OMNI4-Roche, EUA).

- Uréia: método enzimático uréase/glutamato desidrogenase (GLDH), em ultravioleta (Diasys art 10310022, EUA).

4.6 EXAMES DE URINA

O exame de urina foi processado segundo técnica rotineiramente empregada no laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Clínica Médica da FMVZ-USP. A análise consistiu na avaliação macroscópica, exame químico, mensuração da densidade específica, avaliação do sedimento e determinação da proteína, creatinina, albumina, sódio e potássio urinários.

A avaliação macroscópica incluiu a determinação do volume da amostra, coloração, turbidez e odor. O exame químico, realizado em fitas reagentes específicas para exame de urina (Combur-Test-Boehringer-Mannheim), determinou o pH, presença de sangue, cetona, bilirrubina, urobilinogênio e glicose da amostra, com leitura contra padrão de cores estabelecidos pelo fabricante, após decorrido 1 minuto. A densidade urinária foi determinada pelo método de refratometria, em refratômetro com limite máximo de mensuração de 1,050. A avaliação do sedimento foi realizada após centrifugação da amostra em 1500 a 2000 rpm, durante 10 minutos, em um volume de sedimento de aproximadamente 1 mL. Foram avaliadas células (leucócitos, eritrócitos, células epiteliais), cristais, microrganismos (bactérias) e cilindros. O sobrenadante foi separado, aliquoteado em microtubos e armazenado a -20°C para determinações dos íons urinários, proteína, creatinina e albumina.

A determinação da proteína urinária foi realizada pela técnica cinética-colorimétrica com vermelho de pirogalol. Para determinação da creatinina urinária foi utilizada a reação de Jaffé, cujo princípio baseia-se na reação de creatinina com o ácido pícrico em meio alcalino, produzindo picrato de creatinina, com posterior leitura em comprimento de onda de 515nm. As amostras de urina foram apropriadamente diluídas em solução salina previamente à mensuração, de modo a atingir a faixa de linearidade do teste. Ambas as análises foram realizadas em analisador automático (*Liasys, S.R.L. Analyzer Medical System, Itália*). A dosagem das concentrações urinárias de sódio e potássio foram realizadas em espectrofômetro de chama, modelo FC280 (Celm, Brasil).

O cálculo da fração de excreção dos íons foi realizado segundo fórmula adaptada por Finco et al. (1997):

$$FE: ([Eurina]*[Cr Soro])/ ([Esoro]*[Cr urina]) \times 100$$

Onde FE representa a fração de excreção, [Eurina], [E soro], [Cr urina] e [Cr soro] corresponde a concentração do eletrólito na urina, concentração sérica do eletrólito, concentração da creatinina na urina e concentração de creatinina sérica, respectivamente.

4.7 EXAME ULTRASSONOGRÁFICO

Todos os exames ultrassonográficos foram executados pelo mesmo médico veterinário especializado, com aparelho portátil, utilizando sonda linear multifrequencial de 7 MHz a 13 MHz (*GE Healthcare*, EUA), com recurso de imagem harmônica e Doppler (colorido, espectral e de amplitude). A resolução deste equipamento é suficiente para medir cistos de até 0,3 cm de diâmetro. Os animais foram contidos fisicamente e o exame ultrassonográfico foi realizado nos rins direito e esquerdo, fígado e pâncreas. O tamanho longitudinal de cada um dos rins foi aferido, assim como as características de contorno, ecogenicidade e definição cortico-medular. Os cistos foram quantificados, mensurados e diferenciados em simples e complexos. Os animais foram diagnosticados como afetados ou não pela doença renal policística (DRP) através da visualização de pelo menos uma lesão anecóica circular bem definida, de paredes finas ou ausentes (cisto) em um dos rins, em animais acima de 10 meses de idade.

4.8 EXTRAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO

O passo inicial do processo de genotipagem consistiu na extração de DNA a partir das amostras de sangue colhidas em EDTA ou das amostras de células bucais colhidas por *swab* oral, segundo recomendações de kit de sílica comercial (*Illustra blood genomic Prep Mini Spin Kit Illustra tissue and cells genomic Prep Mini Spin Kit*, respectivamente—*GE Healthcare*, EUA). A avaliação da qualidade e quantidade do DNA extraído foi realizada através da análise

da integridade e pureza das amostras pelo aparelho NanoDrop (*NanoDrop Technologies*, EUA).

4.9 GENOTIPAGEM POR PCR-RFLP

Para as amostras de DNA extraídas do sangue foi adotado um protocolo de duas etapas, segundo descrito por Lyons et al. (2004). A primeira delas foi a reação em cadeia da polimerase para amplificação do *exon* 29, seguida de digestão enzimática para identificação da possível mutação nesse éxon. Na primeira etapa, foram utilizados dois *primers* específicos para *exon* 29: um *primer forward* (PKD1F1, 5'-CAGGTAGACGGGATAGACGA-3') e um *primer reverse* (PKD1R1, 5'-TTCTTCCTGGTCAACGACTG-3'). Aproximadamente 100 ng de DNA foram utilizados por reação de PCR. As condições da reação de PCR foram as seguintes: 1 pmol de cada *primer forward* e *reverse*, 1,25 mM dNTP, 1,75 mM de MgCl₂ e 0,375 U de Taq polimerase (*Life Technologies*, EUA) em 20 µl de reação. A solução foi inicialmente incubada a 94°C por 3 min para a desnaturação, seguido por 40 ciclos de 94°C por 1 min, 58°C por 1 min e 72°C por 1 min; e uma extensão final de 72°C por 5 min. O produto de amplificação do *exon* 29 é de 559 bp. A segunda etapa da reação envolveu a análise de RFLP. A mutação identificada no *exon* 29 causa uma alteração no sítio da enzima de restrição MLY1, produzindo dois fragmentos de 316 e 243 bp. Aproximadamente 5 µl do produto amplificado foi digerido com 10 U de MLY1 (*New England Biolabs*, EUA). A reação da digestão enzimática foi analisada em gel de agarose a 2% e fotografada para documentação usando o sistema *Image Master VDS* (*Pharmacia Biotech*).

Para as amostras de DNA extraídas a partir de células bucais obtidas de *swab* oral, a genotipagem foi adaptada de um protocolo de Nested-PCR para amplificação do *exon* 29, seguindo pela digestão enzimática para identificação da possível mutação nesse *exon*. Na primeira etapa, foi utilizado o mesmo protocolo de reação de polimerase em cadeia descrito para as amostras de sangue. A segunda reação (Nested), por sua vez, utilizou o *primer* interno *forward* (PKD1F2 5'-AACTGTGTCTGGCACTCAGC-3') e o *primer* interno *reverse* (PKD1R2 5'-GCCTCGTGGAGAAGGAGGT -3'). Nesse caso, 4 µL da solução obtida na primeira PCR foram usados. As condições dessa segunda reação foram as seguintes: 1 pmol de cada *primer forward* e reverso, 1,25 mM dNTP, 2,00 mM de MgCl₂ e 0,375 U de Taq polimerase

(*Life Technologies, EUA*) em 20 µl de reação. A solução foi inicialmente incubada a 94°C por 3 min para a desnaturação, seguido por 20 ciclos de 94°C por 30 segundos, 62°C por 15 segundos e 72°C por 30 segundos; e uma extensão final de 72°C por 5 min. A última etapa da reação envolveu a análise de RFLP semelhante as condições descritas para as amostras de sangue. O resultado da reação da digestão enzimática também foi analisada em gel de agarose a 2% e fotografado para documentação usando o sistema *Image Master VDS* (*Pharmacia Biotech, EUA*).

Como controle positivo das reações, foi utilizado o DNA extraído do sangue de um felino Persa com alterações ultrassonográficas fortemente sugestivas de doença renal policística autossômica dominante e com teste genético positivo em heterozigose para mutação do *exon 29* do gene *PKD1* felino, realizado no laboratório americano *UC Davis Veterinary Medicine*. Para confirmar a presença da mutação nestas amostras, o produto de PCR foi sequenciado no Centro de Estudos do Genoma Humanos, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Como controle negativo, foi utilizado água ultra pura livre de DNase e RNase (UltraPure™ DEPC- Treated Water, Invitrogen, EUA).

4.10 GENOTIPAGEM POR SEQUENCIAMENTO

Todas as amostras de DNA com resultado positivo pelo método do PCR-FRLP foram sequenciadas para confirmar a presença da mutação no *exon 29* do gene *PKD1* felino. As bandas correspondentes aos produtos amplificados foram purificadas, utilizando-se um *kit* comercial segundo instruções do fabricante (*QIAquick PCR Purification Kit, QIAGEN, Hilden, Alemanha*). Após a purificação, o DNA foi quantificado visualmente por meio de comparação das bandas obtidas com um padrão de peso molecular (*Low Mass DNA Ladder, Invitrogen, EUA*) em gel de agarose 1,5%. A reação de sequenciamento foi realizada no Centro de Estudos do Genoma Humanos (ICB-USP). Para tanto, utilizou-se 4µL de BigDye 3 (*BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems, EUA*), 4µL de tampão 5X, 0,5µL de cada oligonucleotídeo iniciador 10µM (PKD1F1 e PKD1R1) em reações separadas, 40ng do DNA alvo e água ultrapura livre de DNase e RNase para uma reação final de 20µL. O equipamento utilizado foi um sequenciador automático capilar (*ABI Prism 3730 DNA*

Analyser, Applied Biosystems, EUA) segundo o protocolo do Centro de Estudos do Genoma Humano.

Os cromatogramas gerados para cada uma das sequências *forward* e *reverse* de cada amostra foram avaliados com relação à sua qualidade no aplicativo Phred online (<http://asparagin.cenargen.embrapa.br/phph/1>). Eles, ainda, foram analisados e editados manualmente com o programa Chromas Lite v. 2.1.1. (http://technelysium.com.au/?page_id=13) com a finalidade de observar e corrigir possíveis erros de interpretação e discrepâncias entre cada uma das fitas sequenciadas. A sequência final de cada amostra foi obtida com o aplicativo Cap-contig do programa computacional BioEdit v.5.0.9 (www.mbio.ncsu.edu/bioedit/bioedit.html) e submetida à pesquisa de homologia com outras sequências depositadas no GenBank, através do programa Blast 2.2.29 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

4.11 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A determinação da pressão arterial sistólica (PAS) foi realizada por método não invasivo, utilizando o dispositivo de Doppler ultrassonográfico (DV610B, Medmega, Brasil). Previamente à mensuração da PAS, determinou-se a circunferência do membro do animal ao nível do terço médio do úmero, para escolha de manguito adequado (com largura correspondente a 30 a 40% da circunferência do membro). Os animais foram colocados em decúbito lateral direito e utilizaram-se manguitos do tipo neonatal (Dixtal, EUA) com a largura adequada a circunferência do membro torácico. A mensuração da PAS foi realizada na região radio-ulnar de acordo com metodologia estabelecida por Littman e Fox (1999). Foram realizadas cinco mensurações consecutivas, considerando-se a média aritmética dos valores obtidos. O transdutor foi posicionado entre os coxins do carpo e metacarpo, sobre a região da artéria medial, iniciando-se a insuflação do manguito até a interrupção do pulso. A pressão arterial sistólica é caracterizada no momento do retorno da percepção do pulso (ao desinflar o manguito), de acordo com metodologia já estabelecida (BROWN et al., 2007). Foram utilizados fones de ouvido para que os ruídos não provocassem estresse nos animais, assim como para isolar os ruídos ambientais que poderiam interferir na avaliação do

cardiologista veterinário. Para auxiliar nas interpretações das PAS, os animais foram classificados em tranquilos, agitados ou muito agitados.

4.12 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA

Os exames eletrocardiográficos foram realizados por eletrocardiógrafo (ECAFIX modelo ECG6, Brasil). Os animais foram posicionados em decúbio lateral direito, registrando-se as derivações bipolares I, II e III e as unipolares aumentadas aVR, aVL e aVF, bem como as pré-cordiais CV5RL (rV2), CV6LL (V2), CV6LU (V4) e V10 em velocidade de registro de 25 mm/s e calibração de 1 mV igual a 1 cm. Posteriormente, a derivação bipolar II foi registrada em velocidade de 50mm/s. Os parâmetros eletrocardiográficos foram avaliados de acordo com Tilley (1992).

4.13 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL (ECC)

O ECC foi realizado por ecocardiógrafo portátil (modelo Vivid 7 Expert, General Electric Co, *GE Healthcare*, EUA) com recursos para estudos em modos B, M e Doppler (pulsátil, contínuo e colorido) e com transdutores setorial matricial de 1,5 a 4 MHz e setorial de 3 a 8 MHz.

Para realização do ECC, os animais apresentavam-se conscientes, sem qualquer tipo de sedação e/ou tranquilização, e foram colocados em decúbito lateral esquerdo, sendo contidos pelo proprietário. O exame ecocardiográfico foi realizado conforme recomendações da *Echocardiography Committee of the American College of Veterinary Internal Medicine* (THOMAS et al., 1993) e *American Society of Echocardiography (ASE)* (BOON, 1998) quanto ao posicionamento, janelas e cortes, bem como em relação a determinação de medidas e valores nos diferentes modos (bidimensional, modo M e Doppler) (BOON, 1998; OYAMA, 2004).

4.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas no *software* R¹, Minitab (Minitab Inc, EUA) para estatísticas e gráficos. Para a comparação entre as frequências obtidas pelo exame ultrassonográfico e teste genético para doença renal policística autossômica dominante, foi calculada a sensibilidade definida como proporção de animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de DRP e exame positivo para mutação estudada sobre o total de animais com a doença. A especificidade foi a proporção de animais sem alterações ultrassonográficas e com teste genético negativo sobre todos os animais sem doença. O valor preditivo positivo foi proporção de animais com a doença entre os positivos pelo teste genético. O valor preditivo negativo foi calculado pela proporção de animais sem a doença entre os negativos para o teste genético. A acurácia do teste foi calculada pela frequência de exames com resultado concordante entre o exame ultrassonográfico e o teste genético.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita através do cálculo de médias, desvios-padrão, variância, mediana, valores mínimos e valores máximos. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. As análises foram realizadas de duas maneiras: a primeira comparando os animais do Grupo I (com alterações sugestivas de doença renal policística) com todos os animais dos Grupo II (sem alterações sugestivas de DRP); e a segunda entre todos os animais do GI e os animais do GII com idade acima do quartil superior (48 meses). Essa última análise foi realizada a fim de se minimizar as interferências da idade sobre os parâmetros observados para ambos os grupos, sendo representados apenas os dados com diferenças estatísticas significantes. Os dados contínuos foram inicialmente analisados através da curva de Gauss através do teste de Shapiro-Wilk. Quando paramétricos, foram representados através da média e desvio padrão. Estes dados foram analisados pelo teste t de Student pareado ou não-pareado, dependendo de suas variâncias serem iguais ou diferentes. Quando não-paramétricos, os dados foram representados através de mediana e quartis. Na comparação entre dois grupos foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Foram calculadas as correlações de Spearman para verificar relação entre os dados laboratoriais e ultrassonográficos. Foi utilizado neste estudo nível de significância de 5%.

¹www.rproject.org/

5 RESULTADOS

5.1 MAPEAMENTO MUTACIONAL DO *EXON* 29 DO GENE *PKD1* EM FELINOS NO ESTADO DE SÃO PAULO – ESTUDO POPULACIONAL

A análise da mutação pontual C>A descrita no *exon* 29 do gene *PKD1* felino foi analisada em 252 felinos. Segundo a distribuição geográfica no Estado de São Paulo, 93,25% (235/252) desses animais foram provenientes da mesorregião metropolitana de São Paulo, 4,38% (11/252) da Macro Metropolitana Paulista, 0,79% (2/252) da mesorregião de Campinas, 0,79% (2/252) da mesorregião de Araraquara e 0,79% (2/252) da mesorregião do Vale do Paraíba Paulista (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição dos felinos segundo a representatividade geográfica das mesorregiões do Estado de São Paulo – São Paulo – 2014

Fonte: Elaborado a partir de base geográfica da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.

Em relação ao perfil racial das amostras recebidas, 91,76% (238/252) foram de felinos da raça Persa, 7,65% (13/170) da raça Exótico e 0,59% (1/170) de animais mestiços de Persa com animais sem raça definida. Pelo menos, vinte e nove *pedigrees* diferentes foram representados no estudo. Ainda, da totalidade dos animais participantes, 62,30% (157/252) foram fêmeas e 37,70% (95/252) machos. Segundo a distribuição etária, a média de idade dos animais foi de $44,83 \pm 34,51$ meses e mediana de 36 meses (variando de 2 a 168 meses).

Os testes genéticos realizados para a mutação C>A do *exon* 29 do gene *PKD1* felino revelaram que 6,35% (16/252) dos animais apresentaram a transversão de base nucleotídica em heterozigose, sendo considerado positivos, enquanto 93,65% (236/252) não exibiram essa mutação, obtendo resultado negativo no teste genético (Figura 6). Todos os animais positivos foram da raça Persa, sendo 62,5% (10/16) fêmeas e 37,5% (6/10) machos, com idade média de $81,8 \pm 51,86$ meses e mediana de 86 meses (intervalo de 10 a 162 meses). Entre os animais negativos no teste genético, 61,88% (146/236) eram fêmeas e 38,12% (90/236) machos. Em relação a idade, a média foi de $42,92 \pm 31,64$ meses e mediana de 36 meses (intervalo de 2 a 168 meses) (Apêndice E). A análise estatística descritiva revelou diferença significativa entre a idade dos animais positivos e negativos ($p=0,0029$) através do Teste de *Mann-Whitney*. Por outro lado, a proporção de machos e fêmeas entre esses animais não apresentou diferença estatística ($p=1,000$).

Figura 6 – Gráfico da distribuição dos resultados obtidos pela técnica de PCR-RFLP/ Nested PCR-RFLP para mutação C>A do *exon* 29 do gene *PKD1* felino que confere o fenótipo da doença renal policística dominante, realizada a partir da extração de DNA das amostras de raspado de mucosa oral ou de sangue total em EDTA de 252 felinos – São Paulo – 2014

Fonte: Guerra (2014).

5.2 ACHADOS LABORATORIAIS, ULTRASSONOGRÁFICOS E MOLECULARES DOS FELINOS COM DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE – ESTUDO DE COORTE

5.2.1 Grupos de estudo

Os oitenta e dois felinos da Raça Persa, pertencentes a proprietários da região metropolitana de São Paulo, foram alocados em dois grupos distintos, segundo os critérios ultrassonográficos sugestivos de doença renal policística (DRP) em felinos. Ao exame ultrassonográfico, 14,63% (12/82) dos animais apresentaram cistos renais bilaterais, em quantidade variável, sendo alocados no Grupo I do estudo, ou seja, animais com alterações sugestivas de doença renal policística, como demonstrado na figura 7. Setenta animais (85,4%) não apresentaram alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal, sendo agrupados no Grupo II do estudo.

Figura 7 – Sonograma do rim direito no corte longitudinal, evidenciando cistos variando de 0,18 a 1,47 cm, distribuídos pelo parênquima – São Paulo – 2014

Fonte: Guerra(2014)

Nos quadros 1 e 2 estão dispostos os dados de idade (meses) e sexo desses 82 animais divididos entre os Grupo I e Grupo II, respectivamente.

Quadro 1 – Arrolamento dos animais com doença renal policística autossômica dominante, alocados no Grupo I segundo idade (meses), sexo e castração - São Paulo – 2014

Número	Idade(meses)	Sexo	Castrado
1	18	Fêmea	Não
2	18	Macho	Não
3	120	Fêmea	Sim
4	60	Fêmea	Sim
5	72	Macho	Sim
6	138	Fêmea	Sim
7	123	Fêmea	Sim
8	162	Fêmea	Sim
9	99	Fêmea	Sim
10	11	Fêmea	Não
11	144	Macho	Sim
12	84	Fêmea	Sim

Quadro 2 – Arrolamento dos animais sem doença renal policística autossômica dominante, participantes do Grupo II, segundo idade (meses), sexo e castração - São Paulo – 2014

Número	Idade (meses)	Sexo	Castrado
13	56	Fêmea	Não
14	139	Macho	Não
15	12	Fêmea	Não
16	24	Fêmea	Não
17	36	Fêmea	Não
18	36	Fêmea	Não
19	24	Fêmea	Não
20	6	Fêmea	Não
21	8	Fêmea	Não
22	8	Fêmea	Não
23	48	Macho	Não
24	48	Macho	Não
25	36	Macho	Não
26	12	Macho	Não
27	10	Macho	Não
28	8	Macho	Não
29	24	Fêmea	Não
30	12	Macho	Não
31	24	Fêmea	Não
32	18	Fêmea	Não
33	5	Fêmea	Não
34	17	Fêmea	Não
35	12	Fêmea	Não
36	11	Fêmea	Não
37	19	Fêmea	Não
38	14	Macho	Não
39	31	Macho	Não
40	60	Fêmea	Não
41	10	Fêmea	Não
42	10	Fêmea	Não
43	7	Fêmea	Não
44	120	Macho	Não
45	84	Macho	Não
46	36	Fêmea	Não
47	96	Macho	Não

Número	Idade (meses)	Sexo	Castrado
48	60	Macho	Não
49	15	Fêmea	Não
50	28	Macho	Não
51	84	Macho	Não
52	22	Fêmea	Não
53	46	Macho	Não
54	48	Macho	Não
55	24	Fêmea	Não
56	36	Fêmea	Não
57	12	Fêmea	Não
58	5	Fêmea	Não
59	36	Fêmea	Não
60	24	Fêmea	Não
61	36	Fêmea	Não
62	48	Macho	Não
63	48	Fêmea	Não
64	24	Fêmea	Não
65	24	Fêmea	Não
66	24	Fêmea	Não
67	48	Fêmea	Não
68	36	Macho	Não
69	24	Macho	Não
70	48	Macho	Não
71	36	Fêmea	Não
72	18	Macho	Não
73	5	Fêmea	Não
74	11	Fêmea	Não
75	30	Macho	Não
76	48	Macho	Não
77	120	Fêmea	Não
78	50	Fêmea	Não
79	56	Macho	Não
80	72	Macho	Não
81	168	Macho	Sim
82	118	Fêmea	Sim

Os animais do Grupo I e do Grupo II representam, respectivamente, 11 e 22 *pedigrees* diferentes. Considerando o sexo dos animais, 63,4% (52/82) eram fêmeas e 36,6% (30/82) eram machos. No grupo GI, 75% (9/12) dos animais eram fêmeas e 25% (3/12) eram machos. No grupo GII, 61,4% (43/70) dos animais eram fêmeas e 38,6% (27/70) eram machos. Dos felinos do GI, 75% (9/12) eram castrados, enquanto apenas 1,43% (1/70) dos animais eram castrados no GII. Através de análise estatística pelo teste exato de *Fisher*, não observou-se diferenças significantes entre a proporção de machos e fêmeas nos dois grupos estudados ($p=0,521$), porém a proporção de animais castrados do GI foi estatisticamente maior do que do GII ($p=0,02077$). Em relação a distribuição etária, os animais apresentaram média de idade de 44,95 meses, variando de 5 e 168 meses. No GI, a média foi de 87,42 (11-162) meses e no GII a média de idade foi de 37,9 (5-168) meses. A estatística relativa à idade dos animais revelou diferença significativa entre os grupos ($p=0,0014$) através do teste *Mann-Whitney*, uma vez que a idade foi maior no GI, com mediana de 91,5 meses, quando comparada com o GII, com mediana de 26 meses (Tabela 1).

Tabela 1– Estatísticas descritivas para cada grupo e valores de p dos dados de identificação – São Paulo – 2014

	Grupo I	Grupo II	Total	P-valor
	N=12	N=70	N=82	
Idade (meses)				
Média	87,42	37,9	44,95	0,0014^a
Desvio Padrão	52,45	33,75	40,36	
Mediana	91,5	26	33,5	
Mínima	11	5	5	
Máxima	162	168	168	
Sexo, n				
%				
Macho	3	27	30	0,521 ^b
	25%	38,57%	36,59%	
Fêmea	9	43	52	
	75%	61,43%	63,41%	
Castração, n				
%				
Sim	3	2	4	0,02077^b
	25%	1,43%	4,88%	
Não	9	68	78	
	75%	98,57%	95,12%	

n: número de animais; a: Teste de *Mann-Whitney*; b: Teste exato de *Fisher*.

5.2.2 Exame ultrassonográfico

Todos os animais do Grupo I apresentaram, através do exame ultrassonográfico, lesões anecóicas, bem definidas correspondentes a cistos distribuídos pelo parênquima renal (Figura 8 e 9). A menor quantidade de cistos, dois em cada um dos rins, foi observada em um animal com 11 meses de idade. Quatro animais apresentaram mais de 10 cistos em ambos os rins. O tamanho das lesões císticas variou entre 0,15 cm e 1,9 cm nos animais estudados. Além disso, a maioria dos animais do GI apresentou concomitantemente contornos renais irregulares, ecogenicidade aumentada do parênquima renal e perda da definição cortico-medular. Nenhum dos setenta animais alocados no GII exibiram lesões compatíveis com cistos. Os dados descritivos geral e de cada grupo foram apresentados na tabela 2. Conforme esperado, o tamanho longitudinal do rins (comprimento renal) dos animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de DRP foi estatisticamente maior do que dos animais sem os critérios diagnóstico empregados para essa doença ($p=0,007$), evidenciado pela Figura 10. Além disso, o aumento de ecogenicidade cortical, contorno irregular e indefinição cortico-medular revelaram-se como parâmetros estatisticamente mais frequentes entre os animais acometidos pela doença renal policística ($p=0,0014$; $p=0,0000000218$ e $p=0,00000000151$, respectivamente). Os dados individuais do exame ultrassonográfico foram dispostos nos apêndices F e G.

Figura 8 – Sonograma do rim esquerdo e do direito no corte longitudinal, evidenciando inúmeros cistos distribuídos pelo parênquima – São Paulo – 2014

Fonte: Guerra(2014)

Figura 9 – Lesões císticas distribuídas pelo parênquima observadas através de corte longitudinal dos rins esquerdo e direito durante exame necroscópico de um dos animais do estudo – São Paulo – 2014

Fonte: Daniel(2014)

Tabela 2 – Análise estatística descritiva e de cada grupo das características avaliadas através do exame ultrassonográfico dos rins direito (RD) e esquerdo (RE) – São Paulo – 2014

	Grupo I	Grupo II	Total	P-valor
(N= RD + RE)	N=24	N=140	N=164	
Tamanho longitudinal (cm)				
Média	3,848	3,542	3,587	0,007 ^a
Desvio Padrão	0,528	0,496	0,511	
Mediana	0,279	0,246	0,261	
Mínima	2,53	1,75	1,75	
Máxima	4,61	4,95	4,95	
Ecogenicidade das corticais, n				
%				0,0014 ^b
Normal	6	86	92	
	25%	61,43%	56,10%	
Aumentada	18	54	72	
	75%	38,57%	43,90%	
Contorno, n				
%				0,0000000218 ^b
Regular	12	135	155	
	50%	96,43%	94,51%	
Irregular	12	5	17	
	50%	3,57%	95,12%	
Definição cortico-medular, n				
%				0,00000000151 ^b
Preservada	9	131	140	
	37,5%	93,57%	85,37%	
Indefinida	15	9	24	
	62,5%	6,43 %	17,14%	

a: Teste t de *student* com variâncias iguais; b: Teste exato de *Fisher*.

Figura 10 –Boxplot dos valores de tamanho longitudinal (comprimento renal) entre os animais com (GI) e sem alterações ultrassonográficas (GII) sugestivas de doença renal policística

Legenda: (●) dado outlier; (*) $p < 0.05$.

Nenhum dos animais apresentou alterações ultrassonográficas sugestivas de cistos em pâncreas. No entanto, 4,93% (4/12) animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de DRP também apresentaram lesões císticas em fígado (Figura 11). Não observou-se, contudo, diferença estatística para os valores séricos das enzimas hepáticas FA, GGT, ALT e AST entre os animais sem (Grupo GI-A) e com cistos hepáticos (Grupo GI-B) através do Teste de *Mann-Whitney* ($p > 0,05$), exposto na tabela 3.

Figura 11 – Sonograma de fígado ressaltando a presença de cisto de 0,81 cm em parênquima hepático – São Paulo – 2014

Fonte: Guerra(2014)

Tabela 3 – Análise estatística descritiva e de cada grupo das características avaliados através de exame ultrassonográfico dos rins direito e esquerdo – São Paulo – 2014

Variável	Grupo	Média	DP	Var.	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P-valor
ALT (U/dL)	GI-A	52,74	23,33	453,67	49,86	28,6	83,8	6	0,1714 ^a
	GI-B	35,3	12,13	147,11	30,35	24,6	55,9	4	
AST (U/dL)	GI-A	15,56	6,01	30,19	13,65	9,3	24,77	6	0,6095 ^a
	GI-B	16,25	1,53	2,34	18,4	14,1	18,4	4	
FA (U/dL)	GI-A	19,68	12,13	124,72	15,15	9,2	35,82	6	0,9143 ^a
	GI-B	17,22	2,24	5,03	16,25	15	20,6	4	
GGT (U/dL)	GI-A	0,88	1,68	2,36	0	0	4,2	6	0,5998 ^a
	GI-B	0,175	0,03	0,09	0	0	0,7	4	

GI-A: animais com DRPAD e sem cistos hepáticos; GI-B: felinos com DRPAD e com cistos hepáticos; a: Teste de *Mann-Whitney*

5.2.3 Genotipagem e sequenciamento

Todos os animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística (Grupo I), isto é, 14,63% (12/82) apresentaram a mutação C>A no *exon 29* do gene *PKD1* felino em heterozigose através da PCR-RFLP (Figura 12). Além disso, nenhum dos animais do Grupo II (sem alterações ultrassonográficas sugestivas de DRP) exibiu a mutação. Os resultados individuais de cada animal estão dispostos no apêndice H.

Figura 12. Eletroforese em gel de agarose 2% da técnica de PCR-RFLP para mutação C>A do *exon 29* do gene *PKD1* felino – São Paulo - 2014

Fonte: Guerra (2014)

Legenda: A e B= amostras negativas, C= controle positivo; D = controle negativo (branco).

O sequenciamento genético das amostras dos doze animais positivos confirmou os resultados obtidos pela PCR-RFLP, indicando a presença da mesma mutação em todos os animais do GI. Apenas um dos animais negativo foi sequenciado para comparação (Figura 13). Não foram observadas outras mutações nos fragmentos de DNA sequenciados.

Figura 13 – Eletroferograma obtido pelo sequenciamento das amostras dos felinos felino – São Paulo – 2014

Fonte: Guerra(2014)

Legenda: A) Resultado negativo para mutação C>A do *exon* 29 do gene *PDK1* felino. B) Resultado positivo revelando a mutação em heterozigose no *exon* 29 do gene *PKD1*.

5.2.4 Comparação entre o exame ultrassográfico abdominal e o teste genético para o diagnóstico da doença renal policística autossômica dominante felina

Os resultados revelaram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100% entre o exame ultrassonográfico e o teste genético na população estudada (Tabela 4). A acurácia entre os dois exames foi de 100% para o diagnóstico da doença renal policística autossômica dominante felina.

Tabela 4 – Frequência dos resultados obtidos entre o exame ultrassonográfico e o teste genético por PCR-RFLP para doença renal policística autossômica dominante nos animais estudados – São Paulo – 2014

Teste genético	Exame ultrassonográfico		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	12 (14,63%)	0 (0%)	12 (14,63%)
Negativo	0 (0%)	70 (85,37%)	70 (85,37%)
Total	12 (14,63%)	70 (85,37%)	82 (100%)

5.2.5 Manifestações clínicas

Após análise da anamnese, a ocorrência de episódios eméticos foi a manifestação clínica mais relatada pelos proprietários, estando presente em 15,85% (13/82) dos felinos estudados, sendo 8,33% (1/12) do GI e 17,14% (12/70) do GII (Tabela 5). No entanto, a perda de peso foi o sintoma mais frequente nos animais do Grupo I, ou seja, animais com DRPAD. Os demais sintomas, entre eles, diarreia, polidipsia, disorexia, poliúria e convulsão também foram relatados, porém com frequência menor. Dermatopatias, dispneia, cansaço fácil e tosse foram outras manifestações clínicas observadas nos animais. Não houve diferenças estatísticas entre as frequências dos sintomas clínicos analisados entre os animais com e sem doença renal policística autossômica dominante pelo Teste exato de *Fisher* ($p>0,05$). A análise descritiva individual de cada grupo com as informações sobre as manifestações clínicas relatadas pelo proprietário durante a anamnese está compiladas no Apêndice I.

Em relação aos dados de exame físico, todos os animais estudados apresentaram bom estado geral, hidratados, tempo de preenchimento capilar normal e pulso femoral normosfígmico. Ritmo cardíaco irregular e tireóides palpáveis foram estatisticamente mais frequentes entre os animais dos Grupos I (Tabela 6). A análise descritiva individual dos dados de exame físico dos animais separados em cada um dos grupos encontra-se no Apêndice J.

Tabela 5 – Comparação da frequência das manifestações clínicas, em porcentagem, dos animais incluídos nos dois grupos do experimento e os valores de p – São Paulo – 2014

Variável	Grupo I N=12		Grupo II N=70		Total N=82		P-valor
Perda de Peso, n %							
Presente	2	16,67%	10	14,29%	12	14,63%	0,6630 ^a
Ausente	10	83,33%	60	85,71%	70	85,37%	
Disorexia, n %							
Presente	0	0%	3	4,29%	3	3,66%	1,000 ^a
Ausente	12	100%	67	95,71%	79	96,34%	
Polidipsia, n %							
Presente	1	8,33%	3	4,29%	4	4,88%	0,4758 ^a
Ausente	11	91,67%	67	95,71%	78	95,12%	
Poliúria, n %							
Presente	1	8,33%	2	2,86%	3	3,66%	0,3819 ^a
Ausente	11	91,67%	68	97,14%	79	96,34%	
Êmeze, n %							
Presente	1	8,33%	12	17,14%	13	15,85%	0,6799 ^a
Ausente	11	91,67%	58	82,86%	69	84,15%	
Diarreia, n %							
Presente	0	0%	7	10,00%	7	8,54 %	0,5861 ^a
Ausente	12	100%	63	90,00%	75	91,46%	
Convulsão, n %							
Presente	0	0%	2	2,86 %	2	2,44%	1,000 ^a
Ausente	12	100%	68	97,14%	80	97,56 %	

N: número de animais; a: Teste exato de *Fisher*

Tabela 6 – Comparação da frequência dos dados de exame físico, em porcentagem, dos animais incluídos nos dois grupos do experimento e os valores de p – São Paulo – 2014

(continua)

Variável	Grupo I N=12 ou 10		Grupo II N=70		Total N=82 ou 80		P-valor
Estado Geral, n %							
Bom	12	100%	70	100%	82	100%	1,000 ^a
Regular	0	0%	0	0%	0	0%	
Ruim	0	0%	0	0%	0	0%	
Respiração, n %							
Eupneico	12	100%	51	72,86%	63	76,83%	0,059 ^a
distrição respiratória	0	0%	19	27,14%	19	23,17%	
Taquipneia	0	0%	0	0%	0	0%	
Hidratação, n %							
Adequada	12	100%	70	100%	82	100%	1,000 ^a
Desidratado	0	0%	0	0%	78	0%	
Mucosa, n %							
Hipocorada	1	8,33%	0	0%	1	1,22%	0,1463 ^a
Normocorada	11	91,67%	70	100%	81	98,78%	
TPC, n %							
Norma	12	100%	70	100%	82	100%	1,000 ^a
Aumentado	0	0%	0	0%	69	0%	
Pulso femoral, n %							
Normosfigmia	12	100%	70	100%	82	100%	1,000 ^a
Taquisfigmia	0	0%	0	0%	0	0%	
Bradisfigmia	0	0%	0	0%	0	0%	
Ritmo cardíaco, n %							
Irregular	2	20%	1	1,43%	3	3,75 %	0,0398 ^a
Regular	8	80%	69	98,57%	77	96,25 %	
Características das bulhas, n %							
Normofonéticas	10	100%	64	91,44%	74	92,5%	1,000 ^a
Hiperfonéticas	0	0%	3	4,28%	3	3,75 %	
Hipofonéticas	0	0%	3	4,28%	3	3,75%	
Sopro cardíaco, n %							
Ausente	5	50%	48	68,57%	53	66,25%	0,2925 ^a
I/VI	0	0%	0	0%	0	0%	
II/VI	0	0%	11	15,71%	11	13,75%	
III/VI	5	50%	8	11,43%	13	16,25%	
IV/VI	0	0%	3	4,29%	3	3,75%	
V/VI	0	0%	0	0%	0	0%	
VI/VI	0	0%	0	0%	0	0%	
Foco do sopro sistólico, n %							
Ausente	5	50%	48	68,57%	53	66,25%	0,2925 ^a
Bordo esternal	5	50%	22	31,43%	27	33,75%	
Bordo esternal direito	0	0%	0	0%	0	0%	
bordo esternal esquerdo	0	0%	0	0%	0	0%	

foco mitral	0	0%	0	0%	0	0%	(conclusão)
foco tricúspide	0	0%	0	0%	0	0%	
foco mitral e tricúspide	0	0%	0	0%	0	0%	
todos os focos	0	0%	0	0%	0	0%	
	0	0%	0	0%	0	0%	
<hr/>							
Auscultação pulmonar, n %							
DLN	10	100%	56	80%	66	82,5%	0,1957 ^a
Ruído inspiratório	0	0%	14	20%	14	17,5%	
<hr/>							
Linfonodo, n %							
DLN	10	100%	66	94,29%	76	95%	1,000 ^a
Aumento regional	0	0%	4	5,71%	4	5%	
<hr/>							
Palpação das tireóides, n %							
DLN	8	80%	69	98,57%	77	96,25 %	0,0398^a
Palpáveis	2	20%	1	1,43%	3	3,75%	

N: número de animais; DLN: dentro do limite de normalidade, a: Teste exato de Fisher.

5.2.6 Hemograma

Os valores hematológicos descritivos gerais e de cada grupo foram apresentados na tabela 7. Apenas um dos animais do GII exibiu uma anemia discreta, normocítica e normocrômica. Adicionalmente, 41,6% (5/12) dos animais dos grupos GI e 45,7% (32/70) dos animais do GII revelaram resultados de hemácias, hemoglobina ou hematócrito superiores aos valores de referência. Os valores totais de monócitos diferiram estatisticamente entre os grupos, sendo maiores no GII, com mediana de 406 células/mm³, do que no GI, com mediana de 168 células/mm³. Os resultados de hemograma e leucograma individuais foram apresentados nos apêndices K e L.

Tabela 7 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros hematológicos – São Paulo – 2014

(continua)

Variável	Grupo	Média	DP	Var.	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P-valor
He ($10^6/\text{mm}^3$)	I	9,57	1,19	1,417	9,97	6,69	11,00	12	0,517 ^a
	II	9,84	1,33	1,770	9,87	4,97	11,97	70	
	Total	9,79	1,30	1,70	9,92	4,97	11,97	82	
Hb (g/dL)	I	13,81	1,24	1,525	13,70	12,3	15,8	12	0,891 ^a
	II	13,74	1,87	3,488	13,5	7,9	17,9	70	
	Total	13,74	1,78	3,18	13,5	7,9	17,9	82	
Ht (%)	I	42,89	3,76	14,11	43,27	37,0	50,04	12	0,335 ^b
	II	44,25	7,04	49,623	44,24	26,1	60,1	70	
	Total	44,05	6,66	44,417	43,8	26,1	60,1	82	
VCM (fl)	I	45,52	5,43	29,56	44,57	38,18	60,24	12	0,963 ^c
	II	45,05	4,21	17,719	44,95	34,97	54,74	70	
	Total	45,12	4,37	19,13	44,93	34,97	60,24	82	
HCM (pg)	I	14,65	1,48	2,203	14,46	12,83	18,39	12	0,138 ^a
	II	14,04	1,27	1,623	14,01	11,24	16,72	70	
	Total	14,13	1,31	1,72	14,13	11,24	18,39	82	
CHCM (%)	I	32,48	1,62	2,641	33,03	29,6	34,4	12	0,083 ^c
	II	31,26	2,4	5,730	30,46	28,16	36,99	70	
	Total	31,43	2,33	5,427	30,61	28,16	36,99	82	
Eritroblasto	I	0	0,0	0	0	0	0	12	-
	II	0	0,17	0,028	0	0	1	70	
	Total	0	0,13	0,01	0	0	1	82	
Plaquetas	I	394021	192867	$3,7 \times 10^{10}$	392000	127000	777000	12	0,9943 ^c
	II	393905	168975	$2,9 \times 10^{10}$	360000	142000	875000	70	
	Total	393921	171186	$2,9 \times 10^{10}$	365000	127000	875000	82	
Leuco. Totais ($/\text{mm}^3$)	I	12306	5666	$3,2 \times 10^7$	13513	4100	20500	12	0,5816 ^c
	II	14618	9039	$8,2 \times 10^7$	11900	5000	53900	70	
	Total	14280	8639	$7,4 \times 10^7$	12100	4100	53900	82	
Meta ($/\text{mm}^3$)	I	0	0	0	0	0	0	12	-
	II	0	0	0	0	0	0	70	
	Total	0	0	0	0	0	0	82	
NB ($/\text{mm}^3$)	I	0	0	0	0	0	0	12	-
	II	0	0	0	0	0	0	70	
	Total	0	0	0	0	0	0	82	
NS ($/\text{mm}^3$)	I	6879,3	3138,4	9849261	7850,5	2650	11264	12	0,5246 ^c
	II	8705,9	6372,0	40602844	6274	1881	37191	70	
	Total	8438,6	6028,9	36347082	6028	1881	37191	82	
Eosi ($/\text{mm}^3$)	I	1143,1	859,2	738282	1031,5	150	2688	12	0,9581 ^c
	II	1086	740,8	548837	881	99	3773	70	
	Total	1094,9	753,8	568192	898,5	99	3773	82	

(conclusão)								
Linf (/mm ³)	I	4001,6	2344,8	5498228	3768	984	8610	12
	II	4258,8	2674,1	150662	3801	594	15840	70
	Total	4221,1	2616,6	6846342	3801	594	15840	82
Baso (/mm ³)	I	8,83	30,60	936,333	0	0	106	12
	II	5,029	26,79	717,883	0	0	198	70
	Total	5,58	27,21	740,51	0	0	198	82
Mono (/mm ³)	I	328,25	330,40	109166	163	41	1025	12
	II	489,33	361,66	130798	406	50	2124	70
	Total	465,76	359,9	129527	368	41	2124	82

N: número de amostras; He: contagem total de hemácias; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; Leuc. Totais: contagem total de leucócitos; Meta: metamielócitos; NB: Neutrófilos bastonetes; NS: Neutrófilos segmentados; Eosi.: eosinófilos; Linf.: linfócitos; Baso.: basófilos; Mono.: monócitos; a: Teste τ de student para variâncias iguais; b: Teste τ de student para variâncias diferentes, c: Teste de Mann-Whitney.

5.2.7 Exames de bioquímica sérica

A análise estatística dos valores de bioquímica sérica e de eletrólitos descritiva geral e de cada grupo foi compilada na tabela 8 e na figura 14. Os resultados individuais dos exames bioquímicos foram descritos no Apêndice M. Os valores de concentração sérica de creatinina ($p=0,0426$), de proteínas totais ($p=0,0289$) e de cálcio total ($p=0,0219$) séricos foram estatisticamente maiores nos animais com doença renal policística autossômica dominante pelo teste de Mann-Whitney. As diferenças das demais determinações bioquímicas entre os grupos estudados não apresentaram significância estatística.

Tabela 8 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos – São Paulo – 2014

(continua)								
Variável	Grupo	Média	DP	Var.	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Uréia (mg/dL)	I	49,31	14,050	197,39	46,10	28,7	74,9	12
	II	44,667	9,423	88,787	42,9	31,2	80,8	70
	Total	45,35	10,25	105,23	43,8	28,7	80,8	82
Creatinina (mg/dL)	I	1,283	0,350	0,124	1,245	0,78	2,10	12
	II	1,0845	0,199	0,039	1,05	0,70	1,61	70
	Total	1,1140	0,236	0,055	1,09	0,70	2,10	82
ALT (U/dL)	I	45,76	21,18	448,91	34,7	24,6	83,8	10
	II	64,22	47,74	2279,35	46,25	19,2	241,8	70
	Total	61,91	45,60	2079,71	46,05	19,2	241,8	80

Tabela 8 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros bioquímicos séricos – São Paulo – 2014

									(conclusão)
AST (U/dL)	I	15,83	4,615	21,19	15,25	9,3	24,77	10	0,6678 ^a
	II	15,94	6,535	42,70	14,25	7,1	43,0	70	
	Total	15,03	6,303	39,72	14,40	7,1	43,0	80	
FA (U/dL)	I	18,70	9,32	86,99	16,65	9,2	35,82	10	0,1331 ^a
	II	27,66	21,21	450,19	22,75	6,0	139,9	68	
	Total	26,51	20,27	410,98	21,05	6,0	139,9	78	
GGT (U/dL)	I	0,667	1,385	1,917	0	0	4,2	10	1,000 ^a
	II	0,329	0,644	0,4147	0	0	2,9	70	
	Total	0,397	0,745	0,556	0	0	4,2	80	
Pt (g/dL)	I	7,289	0,4032	0,1626	7,285	6,65	8,00	12	0,0289 ^a
	II	6,967	0,5918	0,3502	6,95	5,23	9,05	70	
	Total	7,014	0,577	0,333	7,00	5,23	9,05	82	
Alb (g/dL)	I	3,063	0,1606	0,0258	3,03	2,8	3,38	10	0,969 ^b
	II	3,060	0,3042	0,092	3,12	2,13	3,60	70	
	Total	3,060	0,2894	0,083	3,08	2,13	3,60	80	
Cálcio (mg/dL)	I	10,55	1,43	2,044	10,56	8,88	12,71	09	0,0219 ^a
	II	9,45	1,00	1,01	9,46	7,45	13,28	69	
	Total	9,58	1,10	1,21	9,54	7,45	13,28	79	
Fósforo (mg/dL)	I	4,63	0,868	0,754	4,76	2,65	5,62	09	0,1332 ^a
	II	5,34	1,089	1,186	5,21	3,8	8,88	69	
	Total	5,26	1,078	1,163	5,09	2,65	8,88	79	
Sódio (mEq/L)	I	152,92	2,16	4,66	152,20	150,80	156,00	09	0,4843 ^a
	II	154,64	4,89	23,91	153,10	147,30	172,30	67	
	Total	154,44	4,64	21,57	153,00	147,30	172,30	77	
Potássio (mEq/L)	I	4,60	0,408	0,166	4,61	3,9	5,21	09	0,5572 ^a
	II	4,74	0,463	0,214	4,70	3,72	6,02	67	
	Total	4,27	0,454	0,206	4,70	3,72	6,02	77	
Cloreto (mEq/L)	I	117,82	1,68	2,83	117,30	115,50	120,40	09	0,9104 ^a
	II	118,36	3,89	15,16	117,40	112,30	129,20	67	
	Total	118,28	3,68	13,52	117,40	112,30	129,20	77	
T4 total (ug/dL)	I	1,561	0,185	0,034	1,64	1,24	1,74	07	0,7250 ^a
	II	1,684	0,496	0,246	1,58	0,89	3,50	39	
	Total	1,665	0,463	0,214	1,60	0,89	3,50	46	

N: número de amostras; Creat.: creatinina; ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; Pt: proteína total; Alb: albumina; Cálcio: cálcio sérico; Fósforo: fósforo inorgânico sérico; Sódio: sódio sérico Potássio: potássio sérico; Cloreto: cloreto sérico; ...: amostra insuficiente; Média: média aritmética; DP: desvio padrão; a: Teste de *Mann-whitney*; b: teste t de *student* para variâncias diferentes.

Figura 14 – Boxplot dos valores séricos de creatinina, proteínas totais e cálcio dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante– São Paulo – 2014

Legenda: (●) dado outlier; (*) $p < 0,05$

5.2.8 Exames de urina

Da totalidade dos animais estudados, apenas em 52 (63,41%) deles foi possível coletar amostras de urina. Os resultados individuais dos exames físico-químicos, de densidade urinária, do sedimento urinário dos animais passíveis de coleta foram representados nos apêndices N e O. A análise descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p dos parâmetros analisados foi exposta na tabela 9. Não foram observadas diferenças estatísticas para as determinações físico-químicas, densidade e de sedimento urinário entre os grupos de animais com e sem doença renal policística autossômica dominante.

Tabela 9– Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros físico-químicos, de densidade e sedimento urinário – São Paulo – 2014

(continua)							
Variável	GI N=11		GII N=41		Total N=52		P-valor
Cor, n %							
Amarelo palha	1	9.09%	11	26.83%	12	23.08%	0,3407 ^a
Amarelo citrino	10	90.91%	26	63.41%	36	69.23%	
Amarelo ouro	0	0.00%	4	9.76%	4	7.69%	
Odor, n %							
Suis generis	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%	1,000 ^a
Outros	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
Aspecto, n %							
Límpido	5	45.45%	20	48.78%	21	40.38%	0,0521 ^a
Ligeiramente turvo	5	45.45%	6	14.63%	12	23.08%	
Turvo	1	9.09%	15	36.58%	19	36.54%	
Densidade, n %							
menor 1.035	0	0.00%	1	2.44%	1	1.92%	1,000 ^a
maior 1.035	11	100.00%	40	97.56%	51	98.08%	
pH, n %							
5,0	2	18.18%	0	0.00%	2	3.85%	0,1421 ^a
5,5	1	9.09%	9	21.95%	10	19.23%	
6,0	5	45.45%	16	39.02%	21	40.38%	
6,5	2	18.18%	11	26.83%	13	25.00%	
7,0	1	9.09%	5	12.20%	6	11.54%	

Tabela 9 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros físico-químicos, de densidade e sedimento urinário – São Paulo – 2014

(continuação)						
Proteínas, n %						
Ausente	0	0.00%	2	4.88%	2	3.85%
Traços	0	0.00%	11	26.83%	11	21.15%
1+	12	109.09%	25	60.98%	37	71.15%
2+	0	0.00%	3	7.32%	3	5.77%
Glicose, n %						
Ausente	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%
Presente	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Corpos cetônicos, n %						
Ausente	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%
Presente	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Nitrito, n %						
Negativo	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%
Positivo	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Bilirrubina, n %						
Ausente	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%
Presente	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Urobilinogênio, n %						
Normal	11	100.00%	41	100.00%	52	100.00%
Aumentado	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Leucócitos, n %						
Ausente	10	90.91%	37	90.24%	47	90.38%
Presente	1	9.09%	4	9.76%	5	9.62%
Hemoglobina, n %						
Ausente	6	54.55%	27	65.85%	33	63.46%
1+	2	18.18%	5	12.20%	7	13.46%
2+	0	0.00%	1	2.44%	1	1.92%
3+	1	9.09%	1	2.44%	2	3.85%
4+	2	18.18%	7	17.07%	9	17.31%
Células, n %						
Raras	2	18.18%	4	9.76%	6	11.54%
1+	7	63.64%	31	75.61%	38	73.08%
2+	2	18.18%	6	14.63%	8	15.38%
Cilindros, n %						
Ausente	8	72.73%	33	80.49%	41	78.85%
1+	2	18.18%	8	19.51%	10	19.23%
2+	1	9.09%	0	0.00%	1	1.92%

Tabela 9 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros físico-químicos, de densidade e sedimento urinário – São Paulo – 2014

							(conclusão)
Cristais, n %							
Ausente	9	81.82%	34	82.93%	43	82.69%	0,1298 ^a
Oxalato de calico	2	18.18%	0	0.00%	2	3.85%	
Fosfato triplo	0	0.00%	7	17.07%	7	13.46%	
Hemácias, n %							
00 – 10	9	81.82%	35	85.37%	44	84.62%	0,3684 ^a
10-50	2	18.18%	3	7.32%	5	9.62%	
>50	0	0.00%	3	7.32%	3	5.77%	
Leucócitos, n %							
00 – 03	10	90.91%	40	97.56%	50	96.15%	0,3816 ^a
>03	1	9.09%	1	2.44%	2	3.85%	
Bactérias, n %							
Ausente	8	72.73%	34	82.93%	42	80.77%	0,4884 ^a
Raras	2	18.18%	3	7.32%	5	9.62%	
1+	1	9.09%	1	2.44%	2	3.85%	
2+	0	0.00%	2	4.88%	2	3.85%	
3+	0	0.00%	1	2.44%	1	1.92%	

N: número de amostras; a: Teste de *Mann-Whitney*

A análise estatística descritiva dos dados de proteína, creatinina e íons urinários foi disposta na tabela 10 e figura 15. Os resultados individuais dos animais analisados foram apresentados no Apêndice P. As frações de excreção de cálcio e sódio foram estatisticamente maiores nos animais do GI, com DRPAD, do que nos do GII ($p=0,0275$ e $p=0,0032$, respectivamente).

Tabela 10 – Estatística descritiva geral e de cada grupo, com os respectivos valores de p para os parâmetros de proteína, creatinina e íons urinários – São Paulo – 2014

Variável	Grupo	Média	DP	Var.	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P-valor
Proteína urinária (mg/dL)	I	33,60	12,13	147,35	30,80	19,20	62,40	11	0,0865 ^a
	II	66,44	53,72	2885,83	50,9	12,5	251,10	41	
	Total	59,49	49,75	2475,74	38,10	12,5	251,10	52	
Creatinina urinária (mg/dL)	I	193,71	91,17	8312,55	159,20	113,20	441,60	11	0,1362 ^a
	II	219,53	76,54	5858,79	214,40	74,00	439,20	41	
	Total	214,07	79,61	6338,44	204,40	74,00	441,60	52	
Relação Pt:Cr urinária	I	0,204	0,129	0,016	0,19	0,07	0,55	11	0,3348 ^a
	II	0,318	0,279	0,077	0,21	0,09	1,24	41	
	Total	0,284	0,258	0,066	0,19	0,07	1,24	52	
Cálcio urinário (mg/dL)	I	2,56	1,88	3,56	2,05	0,78	6,15	10	0,099 ^b
	II	1,45	0,56	0,32	1,37	0,60	2,78	41	
	Total	1,67	1,04	1,09	1,43	0,60	6,15	51	
Fósforo urinário (mg/dL)	I	139,62	64,29	4133,76	132,30	70,20	243,60	10	0,059 ^c
	II	190,47	84,13	7078,46	168,60	60,60	370,20	41	
	Total	180,50	82,60	6822,56	163,80	60,60	370,20	51	
Sódio urinário (mEq/L)	I	165,00	76,74	5888,89	165,00	55,00	320,00	10	0,8873 ^a
	II	158,90	61,22	3748,14	150,00	50,00	340,00	41	
	Total	160,10	63,75	4064,49	150,00	50,00	340,00	51	
Potássio urinário (mEq/L)	I	172,50	56,97	3245,83	147,50	115,00	300,00	10	0,081 ^c
	II	146,95	42,70	1823,60	140,00	65,00	265,00	41	
	Total	151,96	46,35	2148,08	145,00	65,00	300,00	51	
FE Ca	I	0,0016	0,0012	0,000002	0,0012	0,0005	0,0041	8	0,0275 ^a
	II	0,0008	0,0005	0,000000	0,0076	0,0002	0,0030	41	
	Total	0,0010	0,0007	0,000001	0,0008	0,0002	0,0041	49	
FE P	I	0,229	0,145	0,021	0,201	0,080	0,553	8	0,6949 ^a
	II	0,184	0,058	0,003	0,183	0,086	0,316	41	
	Total	0,191	0,078	0,006	0,184	0,080	0,553	49	
FE Na	I	0,0079	0,0049	0,000024	0,0060	0,0023	0,0161	8	0,0032 ^c
	II	0,0057	0,0027	0,000008	0,0051	0,0016	0,0126	40	
	Total	0,0060	0,0032	0,000011	0,0053	0,0016	0,0161	48	
FE K	I	0,251	0,141	0,0199	0,200	0,131	0,0491	8	0,0619 ^a
	II	0,168	0,077	0,0060	0,157	0,092	0,5487	40	
	Total	0,182	0,094	0,0089	0,161	0,092	0,5487	48	

N: número de amostras; Relação Pt:Cr: relação proteína urinária: creatinina urinária; FE: fração de excreção; Ca: cálcio; P: fósforo; Na: sódio; K: potássio; a: Teste de *Mann-Whitney*; b: Teste τ de *student* com variâncias diferentes; c: Teste t de *student* com variâncias iguais.

Figura 15 – Boxplot dos valores de fração de excreção de cálcio, e sódio entre os animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014

5.2.9 Determinação da pressão arterial sistêmica

A análise descritiva da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica geral e de cada grupo foi apresentada na tabela 11. Os resultados das determinações de frequência cardíaca e pressão arterial sistólica média individual dos animais foram descritas no apêndice Q. Não houve diferença estatística dos valores de frequência cardíaca e de pressão arterial sistêmica entre o grupo de animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina.

Tabela 11 – Análise estatística descritiva e de cada grupo dos valores de frequência cardíaca e de pressão arterial sistólica média – São Paulo – 2014

Variável	Grupo	Média	DP	Var.	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P-valor
FC (BPM)	I	187,78	19,86	394,44	190,00	160,00	220,00	09	1,000 ^a
	II	189,65	35,00	1225,33	180,00	117,00	300,00	65	
	Total	189,42	33,43	1117,86	180,00	117,00	300,00	74	
PASM	I	138,00	14,87	221,00	140,00	120,00	160,00	09	0,942 ^b
	II	137,48	20,66	426,78	138,00	104,00	198,00	69	
	Total	137,54	20,00	399,89	138,00	104,00	198,00	78	

N: número de amostras; Média: média aritmética; DP: desvio padrão; Var.: variância; N: número amostral; FC: frequência cardíaca; BPM: batimento por minuto; PASM: pressão arterial sistólica média; a: Teste de *Mann-Whitney*; b: teste *t de student* para variâncias iguais.

5.2.10 Avaliação eletrocardiográfica

A análise descritiva geral e de cada grupo dos resultados dos exames eletrocardiográficos foi arrolada na tabela 12. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos analisados. Os dados individuais foram dispostos no apêndice R.

Tabela 12 – Estatísticas descritivas geral e de cada grupo e valores de p dos resultados eletrocardiográficos – São Paulo – 2014

	Grupo I N=9	Grupo II N=65	Total N=74	P-valor
Laudos, n				
%				
Ritmo sinusal normal	5 55,56%	33 50,77%	38 51,35%	
Arritmia sinusal	0 0%	2 3,08%	2 2,70%	
Taquicardia sinusal	0 0%	2 3,08%	2 2,70%	
Ritmo sinusal normal com complexos ventriculares prematuros	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Ritmo sinusal normal com sobrecarga de átrio esquerdo	0 0%	5 7,69%	5 6,76%	
Ritmo sinusal normal com sobrecarga de ventrículo esquerdo	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Ritmo sinusal normal com sobrecarga de átrio e ventrículo esquerdo	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Ritmo sinusal normal com bloqueio de ramo direito incompleto	2 22,22%	3 4,61%	5 6,76%	0,8668 ^a
Ritmo sinusal normal com bloqueio de fascículo anterior esquerdo	1 11,11%	5 7,69%	6 8,11%	
Ritmo sinusal normal com bloqueio atrioventricular de primeiro grau	1 11,11%	2 3,08%	3 4,05%	
	0	3	3	
Arritmia sinusal com bloqueio de ramo direito	0 0%	4 6,15%	4 5,39%	
Arritmia sinusal com bloqueio de fascículo anterior esquerdo	0 0%	2 3,08%	2 2,70%	
Taquicardia sinusal com bloqueio de ramo direito	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Taquicardia sinusal com bloqueio de fascículo anterior esquerdo	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Taquicardia sinusal com complexos ventriculares prematuros	0 0%	1 1,54%	1 1,35%	
Taquicardia sinusal com sobrecarga de átrio esquerdo	0 0%	2 3,08%	2 2,70%	

a: Teste exato de Fisher

5.2.11 Avaliação ecocardiográfica

As estatísticas sumárias e dos valores de p dos teste de comparação entre os grupos em relação aos laudos dos exames ecocardiográficos foram apresentados na tabela 13. A proporção de ocorrência de hipertrofia miocárdica foi estatisticamente maior entre os animais com doença renal policística autossômica dominante ($p=0,0001586$). Os dados individuais de cada um dos parâmetros analisados foram exibidos nos Apêndice S - V.

Tabela 13 – Estatísticas descritivas geral e de cada grupo e valores de p dos resultados ecocardiográficos – São Paulo – 2014

	Grupo I N=9	Grupo II N=66	Total N=75	P-valor
Laudos, n %				
Normal sob aspecto anatômico	3 33,33%	61 92,42%	64 85,33%	
Hipertrofia miocárdica septal de grau discreto	4 44,45%	2 3,03%	6 8,00%	
Hipertrofia miocárdica septal de grau discreto	0 0%	2 3,03%	2 2,67%	0,0001586^a
Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo de grau discreto	1 11,11%	0 0%	1 1,33%	
Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo de grau moderado	1 11,11%	1 1,52%	2 2,67%	
Valvas, n %				
Dentro dos limites de normalidade	3 33,33%	34 51,52%	37 49,33%	
Insuficiência valvar tricúspide discreta	0 0%	8 12,12%	8 1,35%	
Insuficiência valvar mitral discreta	2 22,22%	15 22,72%	17 22,67%	0,1877^a
Insuficiência valvar mitral moderada	0 0%	1 1,52%	1 1,33%	
Insuficiência valvar mitral e tricúspide discretas	4 44,45%	8 12,12%	12 16,0%	

a: Teste exato de Fisher

5.2.12 Relação dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários com a idade

Devido às diferenças estatísticas entre as idades dos animais do Grupo I, com doença renal policística autossômica dominante, e do Grupo II, sem DRPAD, todas as análises estatísticas dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários também foram realizadas comparando-se todos os animais do GI e apenas os animais com idade acima do quartil superior (48 meses). A estatística descritiva dos valores divergentes encontrados foram expostos na tabela 14. Por essa análise, observou-se que os valores de monócitos, creatinina sérica e proteína total sérica não apresentaram diferença estatística entre esses dois grupos. Os valores cálcio total sérico manteve-se estatisticamente diferentes entre os grupos ($p=0,030$). O valor de potássio urinário foi significativamente maior no Grupo I do que no Grupo II dos animais com mais de 48 meses ($p=0,026$), porém o mesmo não foi observado para a fração de excreção de potássio. Os demais parâmetros não revelaram diferenças estatísticas entre os dois grupos estudados.

Tabela 14 –Estatística descritiva de todos os animais do Grupo I e dos acima de 48 meses do Grupo II para os respectivos valores de idade, monócitos, creatinina sérica, proteína total sérica e potássio urinário– São Paulo, 2014

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	P-valor
Idade	I	87,42	52,45	91,5	11	162	12	0,3451 ^a
	II (>48)	75,77	35,77	58,0	48	168	22	
Mono. (/mm³)	I	328,25	330,40	163	41	1025	12	0,2796 ^a
	II (>48)	410,9	298,70	349,5	50	1078	22	
Creatinina (mg/dL)	I	1,283	0,350	0,124	0,78	2,10	12	0,269 ^b
	II (>48)	1,160	0,215	1,140	0,82	1,60	22	
Pt(g/dL)	I	7,289	0,4032	7,285	6,65	8,00	12	0,6153 ^b
	II (>48)	7,046	0,701	7,160	5,23	8,33	22	
K urin (mEq/L)	I	172,50	56,97	147,50	115,00	300,00	10	0,0260 ^a
	II (>48)	130,00	26,58	135,00	95,00	175,00	16	

N: número de amostras; DP: desvio padrão; Mono.: monócitos; Creatinina: creatinina sérica; Pt: proteína total sérica; K urin: potássio urinário; a: Teste de *Mann-Whitney*; b: Teste *t de student* para variâncias iguais

5.2.13 Correlação dos dados

A correlação dos valores obtidos no exame clínico dos felinos com doença renal policística autossômica dominante foram arroladas na tabela 15. Os valores de correlação dos achados do exame clínico de todos os animais foram dispostas no Apêndice W. Nos dados com correlação direta ou positiva, quanto maior uma variável maior será a outra, e vice-versa. Nos dados com correlação inversa ou negativa, quanto maior um dado, menor será o outro, e vice-versa.

Houve correlação positiva entre uréia e creatinina ($p=0,015$), entre creatinina e proteína total sérica ($p=0,035$), entre AST, FA e proteína total sérica ($p=0,008$, $p=0,013$ e $p=0,033$), entre FA, creatinina e proteína total sérica ($p=0,026$, $p=0,048$ e $p=0,022$), entre sódio sérico e cloreto sérico ($p=0,026$), entre sódio sérico e potássio urinário ($p=0,040$), entre cloreto sérico e potássio urinário ($p=0,028$), entre proteína total urinária e sódio urinário ($p=0,002$); e do comprimento renal com AST e FA ($p=0,008$ e $p=0,015$).

Correlações inversamente proporcionais foram encontradas entre sódio e potássio sérico ($p=0,006$), entre cálcio total e cloreto sérico ($p=0,042$), entre fração de excreção de cálcio e potássio sérico ($p=0,015$), e entre comprimento renal e sódio urinário ($p=0,039$).

Tabela 15 – Correlação entre os resultados do exame clínico dos animais com doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014
(continua)

Variável	Idade (meses)	Hb (g/dL)	Leuco totais (/mm3)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALT (U/dL)	AST (U/dL)	FA (U/dL)	Pt (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)
Hb (g/dL)	0.417 0.178											
Leuco. Totais (/mm3)	-0.137 0.671	0,196 0,541										
Uréia (mg/dL)	0.456 0.136	-0,088 0,785	-0.501 0.097									
Creatinina (mg/dL)	0.232 0.469	-0,304 0,337	-0.704 0.011	0,678 0,015								
ALT (U/dL)	-0.043 0.907	0,498 0,894	0.456 0.185	0,079 0,829	0,164 0,651							
AST (U/dL)	0.778 0.008	0,341 0,334	-0.243 0.498	0,564 0,090	0,612 0,060	0,455 0,187						
FA (U/dL)	0.693 0.026	0,311 0,382	-0.541 0.106	0,624 0,054	0,636 0,048	0,030 0,934	0,745 0,013					
Pt (mg/dL)	0.399 0.199	0,050 0,878	-0.439 0.154	0,473 0,121	0,609 0,035	0,188 0,603	0,673 0,033	0,709 0,022				
Ca (mg/dL)	0.594 0.092	0,209 0,589	-0.644 0.061	0,333 0,381	0,200 0,606	-0,767 0,016	0,183 0,637	0,633 0,067	0,233 0,546			
P (mg/dL)	0.017 0.966	0,351 0,354	0.410 0.273	-0,567 0,112	-0,567 0,112	0,267 0,488	0,033 0,932	0,200 0,606	-0,300 0,433	-0,117 0,765		
Na (mEq/L)	-0.282 0.463	-0,210 0,587	-0.176 0.650	0,418 0,262	0,536 0,137	0,050 0,898	-0,092 0,814	-0,301 0,431	0,385 0,306	-0,310 0,417	-0,762 0,017	
K (mEq/L)	0.385 0.306	0,251 0,515	0.134 0.731	-0,150 0,700	-0,167 0,668	0,217 0,576	0,383 0,308	0,450 0,224	-0,167 0,668	0,100 0,798	0,650 0,058	-0,828 0,006
Cl (mEq/L)	-0.636 0.066	-0,259 0,500	0.209 0.589	-0,067 0,865	0,133 0,732	0,233 0,546	-0,300 0,433	-0,467 0,205	0,067 0,865	-0,683 0,042	-0,267 0,488	0,728 0,026
Pt urin (mg/dL)	0.268 0.486	0,496 0,175	-0.167 0.668	-0,300 0,433	-0,183 0,637	-0,571 0,180	0,143 0,760	0,179 0,702	0,360 0,342	0,029 0,957	-0,257 0,623	0,116 0,827
Cr urin (mg/dL)	-0.667 0.219	-0,527 0,361	-0.300 -0.624	-0,500 0,391	0,200 0,747	-0,500 0,667	-1,000 *	-1,000 *	-0,300 0,624	-0,128 0,763	1,000 *	-1,000 *

Tabela 15 – Correlação entre os resultados do exame clínico dos animais com doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014

Variável	Idade (meses)	Hb (g/dL)	Leuco totais (/mm3)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALT (U/dL)	AST (U/dL)	FA (U/dL)	Pt (mg/dL)	Ca (mg/dL)	(continuação)	
											P (mg/dL)	Na (mEq/L)
Ca urin (mg/dL)	0.000	-0,738	0.500	0,200	0,200	0,500	-0,500	-0,500	0,400	0,371	1,000	-1,000
	1.000	0,262	0.667	0,800	0,800	0,667	0,667	0,667	0,600	0,468	*	*
P urin (mg/dL)	-0.100	-0,308	0.400	-0,700	-0,700	0,400	-0,800	-0,400	-0,300	-1,000	1,000	-1,000
	0.873	0,614	0.600	0,188	0,188	0,600	0,200	0,600	0,624	*	*	*
Na urin (mEq/L)	-0.237	0,245	0.900	-0,505	-0,389	-0,636	-0,402	-0,176	0,036	-1,000	-0,275	0,494
	0.510	0,494	0.037	0,137	0,266	0,066	0,284	0,651	0,920	*	0,509	0,213
K urin (mEq/L)	0.164	-0,147	0.098	0,127	0,297	0,150	0,367	0,250	0,697	-0,500	-0,381	0,731
	0.651	0,686	0.789	0,726	0,405	0,700	0,332	0,516	0,025	0,667	0,352	0,040
FE Ca	-0.071	-0,060	0.091	0,071	0,238	-0,500	-0,333	-0,143	0,000	0,108	-0,524	0,599
	0.867	0,888	0.802	0,867	0,570	0,207	0,420	0,736	1,000	0,799	0,183	0,117
FE P	-0.286	-0,240	0.419	0,143	0,167	0,690	-0,238	-0,286	-0,214	-0,214	0,024	0,072
	0.493	0,568	0.301	0,736	0,693	0,058	0,570	0,493	0,610	0,610	0,955	0,866
FE Na	-0.283	0,359	-0.060	0,048	0,167	-0,048	-0,190	0,286	0,238	0,286	0,071	0,323
	0.570	0,382	0.888	0,911	0,693	0,911	0,651	0,493	0,570	0,493	0,867	0,435
FE K	-0.095	-0,036	-0.383	0,667	0,762	0,143	0,024	0,119	0,619	-0,643	-0,452	0,826
	0.823	0,933	0.349	0,071	0,028	0,736	0,955	0,779	0,102	0,086	-0,260	0,011
Comp. renal (cm)	0,365	-0,040	-0,370	0,312	0,517	0,501	0,777	0,737	0,318	-0,057	0,315	-0,497
	0,244	0,903	0,236	0,323	0,085	0,140	0,008	0,015	0,313	0,884	0,410	0,173

Tabela 15 – Correlação entre os resultados do exame clínico dos animais com doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014

Variável	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Pt urin (mg/dL)	Cr urin (mg/dL)	Ca urin (mg/dL)	P urin (mg/dL)	Na urin (mEq/L)	K urin (mEq/L)	FE Ca	FE P	FE Na	(conclusão) FE K
Cl (mEq/L)	-0,483 0,187											
Pt urin (mg/dL)	-0,086 0,872	0,086 0,872										
Cr urin (mg/dL)	1,000 *	-1,000 *	0,300 0,624									
Ca urin (mg/dL)	1,000 *	-1,000 *	0,400 0,600	0,600 0,400								
P urin (mg/dL)	1,000 *	-0,500 0,667	0,100 0,873	1,000 *	0,500 0,667							
Na urin (mEq/L)	-0,575 0,136	0,587 0,126	0,898 0,002	-0,400 0,600	-0,400 0,600	0,100 0,873						
K urin (mEq/L)	-0,381 0,352	0,762 0,028	0,476 0,233	0,000 1,000	0,800 0,200	0,100 0,873	0,432 0,213					
FE Ca	-0,810 0,015	0,238 0,570	0,086 0,872	-1,000 *	-1,000 *	-1,000 *	0,611 0,108	0,429 0,289				
FE P	0,095 0,823	0,190 0,651	-0,771 0,072	1,000 *	1,000 *	1,000 *	-0,419 0,301	-0,286 0,493	-0,119 0,779			
FE Na	-0,405 0,320	0,405 0,320	0,486 0,329	-1,000 *	-1,000 *	-0,500 0,667	0,683 0,062	0,405 0,320	0,571 0,139	0,071 0,867		
FE K	-0,690 0,058	0,500 0,207	-0,029 0,957	-1,000 *	-1,000 *	-1,000 *	0,395 0,333	0,524 0,183	0,500 0,207	0,262 0,531	0,619 0,102	
Comp. Renal (cm)	0,524 0,147	-0,481 0,190	-0,204 0,598	-0,228 0,712	-0,026 0,974	0,053 0,932	-0,657 0,039	-0,188 0,602	-0,637 0,089	-0,306 0,461	-0,149 0,724	0,080 0,851

Hb: Hemoglobina; Leuc. Totais: contagem total de leucócitos; Creat.: creatinina; ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; Pt: proteína total; Ca: cálcio sérico; P: fósforo inorgânico sérico; Na: sódio sérico; K: potássio sérico; Cl: cloreto sérico; Pt urin: proteína urinária; Cr urin: creatinina urinária; Ca urin: cálcio urinário; P urin: fósforo urinário; Na urin: sódio urinário; K urin: potássio urinário; FE Ca: fração de excreção urinária de cálcio; FE P: fração de excreção urinária de fósforo; FE Na: fração de excreção urinária de sódio; FE K: fração de excreção urinária de potássio; Comp. renal: comprimento renal.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), obtida através de ultrassonografia renal e análise genética por PCR-RFLP, foi de 6,35% (12/252) na população de felinos oriundos de diferentes regiões do Estado de São Paulo. A frequência observada neste trabalho difere daquelas encontradas em outros países como Reino Unido, França, Itália, Eslovênia e Taiwan, que apontaram estimativas de 25,9% a 50% de felinos afetados pela doença renal policística e diagnosticados por exame ultrassonográfico ou teste genético (DIBARTOLA, 2000; BARRS et al., 2001; BECK; LAVELLE, 2001; CANNON et al., 2001; BARTHEZ; RIVIER; BEGON, 2003; KAPPE et al., 2005; HELPS; TASKER; HARLEY, 2007; DOMANJKO-PETRIC; CERNEC; COTMAN, 2008; BONAZZI et al., 2009; WILLS et al., 2009; LEE et al., 2010).

No Brasil, as informações relativas à prevalência da DRPAD felina são escassas (FERREIRA; GALVÃO; SOCHA, 2010). Em estudo realizado em gatis de Porto Alegre, os autores identificaram uma prevalência de 44,6% de felinos afetados através da realização exclusiva de exames ultrassonográficos (ALVES et al., 2006). Adicionalmente, outro trabalho realizado com 116 felinos Persas e mestiços da região metropolitana de Porto Alegre revelou uma frequência de 16% de animais positivos pelo exame ultrassonográfico e de 26% através de teste genético por PCR-RFLP (TEIXEIRA, 2007). Adicionalmente, Ondani et al. (2011) demonstraram uma prevalência de apenas 5,4% para a doença renal policística entre 130 felinos (19 eram Persas, 18 Siameses e 93 Sem Raça Definida - 74 de pelos curtos e 19 de pelos longos), da região de Jaboticabal, interior do Estado de São Paulo, analisados através de exame ultrassonográfico, porém esse índice foi de 31,6% quando considerado apenas os animais da raça Persa. Um valor ainda bem acima daquele encontrado no presente estudo.

Notavelmente, Lyons (2012) relatou uma redução significativa (cerca de 80%) na quantidade de requisições de exames genéticos para DRPAD em felinos no *UC Davis Veterinary Genetics Laboratory*, reflexo da queda no número de animais positivos para essa doença em decorrência de programas de cruzamentos bem-sucedidos realizados pelos criadores de gatos domésticos nos Estados-Unidos da América (EUA) nos últimos 8 anos.

Neste estudo foi possível observar que, ao menos no estado de São Paulo, os criadores de gatos Persa também reconhecem a importância do diagnóstico precoce da

doença renal policística autossômica dominante entre os animais do plantel, já que alguns deles inclusive enviam amostras para realização do teste genético em laboratórios internacionais. Assim, apesar de não haverem dados oficiais, da mesma forma que nos EUA, o aconselhamento genético e consequente controle dos cruzamentos parece ocorrer no Brasil, ainda que de forma empírica na maioria dos casos, fato este que poderia explicar a baixa prevalência encontrada neste estudo. No entanto, um estudo de coorte maior faz-se necessário para determinação da prevalência da DRPAD em gatos Persas, mestiços e assemelhados criados no Brasil.

Quanto à distribuição etária dos animais, observou-se mediana de idade estatisticamente maior no grupo de animais positivos para DRPAD felina (91,5 meses) do que nos negativos (26 meses), mais uma vez sugerindo que os criadores analisados neste estudo desenvolvem um programa de controle da enfermidade também aqui no Brasil. Em relação às características raciais, todos os animais que apresentaram a mutação no *exon* 29 do gene PKD1 felino eram Persas, o que corrobora com os dados da literatura, os quais evidenciaram uma maior prevalência da DRPAD em gatos da raça Persa, raças aparentadas (*Exotic shorthair*, *British Shorthairs*, Himalaios, *Selkirk Rex*, *Scottish Folds*, entre outros) e mestiços, principalmente de pelo longo (EATON et al., 1997, ONDANI et al., 2011).

Os dados relativos ao sexo dos animais permitiram inferir que, apesar de existir uma proporção maior de fêmeas na população estudada, não houve predisposição de gênero para DRPAD em felinos através de testes estatísticos, semelhantemente ao encontrado em outros trabalhos (BILLER et al, 1996; BARRS et al., 2001; BECK; LAVALLE, 2001; BARTHEZ et al., 2003). Entretanto, é importante ressaltar que alguns estudos demonstraram uma prevalência maior dessa enfermidade entre fêmeas, provavelmente devido a análise de animais pertencentes somente a gatis, onde a proporção de fêmeas é maior do que a de machos em decorrência do sistema de criação (MALANDAIN, 2009; ONDANI et al., 2009; LEE et al., 2010).

Após a primeira fase de estudo populacional no Estado de São Paulo, uma coorte de 82 animais foi selecionada para a realização de exames complementares. Neste sentido, foi possível observar que a amostragem dos felinos para realização das análises clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas, eletro e ecocardiográficas, foi representativa da população total de animais estudados em relação às características raciais, etárias e de gênero. Além disso, o número de gatos envolvidos na segunda fase do presente estudo equipara-se à

quantidade de animais participantes de trabalho norte-americano pretérito (PEDERSEN et al., 2003), o qual avaliou parâmetros clínico-hematológicos em 14 felinos acometidos por doença renal policística autossômica dominante e 7 gatos sem cistos. Nessa coorte, a quantidade de animais castrados foi significativamente maior entre o grupo de gatos com a DRPAD, evidenciando mais uma vez, a existência de ações de controle sobre a população de animais afetados pela doença entre os criadores do Estado de São Paulo.

A interpretação das imagens ultrassonográficas consistentes com cistos seguiu o mesmo padrão descrito na literatura (NYLAND; MATOON; 2005), incluindo contorno circular a ovóide, conteúdo sem eco, paredes finas, lisas e nitidamente demarcadas e um forte reforço de eco distal. Conforme esperado, os resultados confirmam um comprimento renal estatisticamente maior nos felinos císticos comparados aos seus controles não císticos. Vale mencionar também maior prevalência de outras alterações renais na população de animais portadores da enfermidade, incluindo hiperecogenicidade cortical, contorno renal irregular e indefinição cortico-medular. Os dados encontrados são consistentes com a descrição de Reichle, Dibartola e Léveill (2002) e Nyland e Matton (2005), os quais mencionam que cistos grandes podem deformar o contorno renal, sendo a alteração mais proeminente quando mltiplos cistos so identificados no mesmo rim. Tambm pode ocorrer deslocamento, distoro e dilatao do sistema coletor, devido obstruo parcial (REICHLE; DIBARTOLA; LVEILL, 2002).

O nmero de cistos detectados nos animais aparentemente portadores de DRPAD foi amplamente varivel, estendendo-se de quatro a contagens superiores a dez. Rins policsticos em felinos so caracterizados pelo diferente nmero de cistos presentes no parnquima renal, variando em tamanho e consistncia (BARRS et al., 2001). Eaton et al. (1997) descreveram cistos menores de 1mm a maiores de 2cm em nmero de 20 a 200 por rim nos animais afetados pela doena. A variao do tamanho dos cistos algo frequente e muito importante para definir a gravidade da leso no parnquima renal (BILLER et al., 1996). No entanto, no foi observada correlao entre o comprimento renal e os valores de uria e creatinina srica, nem de creatinina e proteina urinria.

A nefrolitase, por sua vez, ocorre em at 20% em humanos com DRPAD, sendo de 5 a 10 vezes mais frequente nesses indivduos do que na populao em geral (DELANEY et al., 1985; TORRES et al., 1993). Os clculos so mais frequentemente compostos de cido rico (57%) e/ou oxalato de clcio (47%) e podem ser associados, aparentemente, s alteraes

mecânicas secundárias as expansões císticas, ao baixo débito urinário, ao baixo pH urinário e às alterações metabólicas como hipocitúria e hipomagnesiúria (KAEHNY et al., 1990; GRAMPSAS et al., 2000). Nenhum dos animais portadores de DRPAD apresentou nefrólitos, porém, interessante, apenas esses animais apresentaram cristais de oxalato de cálcio na urina, semelhante ao observado por Bonazzi et al. (2007). A identificação de cristais na urina pode auxiliar na detecção de desordens que podem predispor o animal à formação de urólitos, estimar a composição mineral e avaliação da eficácia de protocolos médicos prescritos para dissolver ou prevenir urólitos (ALBASAN et al., 2003). A importância clínica da cristalúria tem aumentado desde a introdução de protocolos terapêuticos para dissolução dos urólitos (OSBORNE et al., 1986). Entretanto, é importante lembrar que animais em jejum, principalmente prolongado, apresentam urina ácida, não sendo este exatamente o pH urinário esperado para dieta usual que o animal está sendo submetido. Os cristais podem se formar em urina supersaturada com substâncias cristalogênicas representando, então, um fator de risco para urolitíase. Contudo, microlitúria (cristalúria) não é sinônimo de presença de macrourólitos, nem evidência irrefutável de tendência para seu desenvolvimento (OSBORNE et al., 1986; ADAMS; SYME, 2005). Além disso, cerca de 90% das urolitíases felinas são causadas por cálculos de oxalato de cálcio, formados em pH ácido (BARTGES, 2004).

Em relação ao teste genético, somente os animais com alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística foram positivos em heterozigose para a transversão de bases nitrogenadas no *exon* 29 do gene PKD1 felino, caracterizando valores de sensibilidade e de especificidade de 100% entre os dois métodos de diagnóstico, semelhante aos dados obtidos por Lyons et al. (2004) e Helps et al. (2007). No entanto, alguns estudos indicam divergências entre os resultados do exame ultrassonográfico e do teste genético (KAPPE et al., 2005; BONAZZI et al., 2009; LEE et al., 2010). Uma das possíveis justificativas para essa inconsistência pode ser a ocorrência de outra mutação que leve ao fenótipo policístico em felinos, ainda não descrita na espécie. Em humanos, mais de 200 mutações já foram descritas em PKD1 e 90 em PKD2, todas relacionadas ao fenótipo policístico (ROSSETI; HARRIS, 2007). Outra causa para esse achado pode estar relacionada a deficiência de critérios ultrassonográficos precisos para o diagnóstico de DRPAD em gatos, levando ao resultado sugestivo de doença renal policística em animais com dilatações tubulares secundárias a outras enfermidades (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Cerca de 70% dos casos de felinos domésticos com nefropatia apresentam diagnóstico anatomopatológico de nefrite túbulo-intersticial crônica de origem desconhecida (MINKUS et al., 1994), sendo essa a causa mais comum de doença renal crônica terminal nessa espécie (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005). Além do infiltrado inflamatório mononuclear multifocal característico, fibrose intersticial e dilatações tubulares são frequentemente observadas. Os achados ultrassonográficos incluem aumento da ecogenicidade, indefinição cortico-medular e, por vezes, pequenas lesões anecóicas devido a dilatação dos túbulos em estágios iniciais da doença, que podem ser confundidos com cistos (KYLES et al., 2005; PAMPEL et al., 2006; PAEPE et al., 2013). Dilatações tubulares também podem ser observadas em casos de lesões renais por obstrução ou secundárias à infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (OCHOA et al., 1999; POLZIN, 2011). Como diversos autores sugerem, como critério diagnóstico para doença renal policística felina, a presença de pelo menos um cisto bem definido em um dos rins em felinos com mais de 10 meses de idade das raças Persa e correlatas, pode-se aventar a hipótese que alguns animais com nefrite intersticial crônica e com dilatações tubulares podem ser erroneamente diagnosticados com DRPAD. De fato, Bonazzi et al. (2009) demonstraram que três felinos que tinham apenas um cisto em dos rins foram negativos para mutação genética no exon 29 do gene *PKD1* através de PCR-RFLP e sequenciamento, porém informações sobre a evolução de seus quadros clínicos são inexistentes. É claro que, em fases mais avançadas, as duas doenças apresentam padrões ultrassonográficos distintos, já que, enquanto na DRPAD há uma expansão progressiva do tamanho dos cistos, e consequentemente, no volume renal, na nefrite intersticial crônica os rins apresentam-se reduzidos, irregulares e difusamente hiperecogênicos devido a distorção arquitetural do órgão pelo processo de fibrose (WALTER et al., 1988; D'ANJOU, 2008).

A perda de peso foi o sintoma mais relatado pelos proprietários entre os animais com a doença renal policística autossômica dominante, seguido de poliúria, polidipsia e êmese. Entretanto, em uma análise mais ampla, cotejando-se as frequências das manifestações clínicas analisadas entre o GI (com DRPAD) e GII (sem DRPAD), não se constatou diferença estatística. Em relação ao exame físico, observou-se uma frequência significativamente maior de animais com ritmo cardíaco irregular e tireóides palpáveis entre os animais com DRPAD.

As manifestações clínicas da doença policística autossômica dominante felina são variáveis, sendo associadas, principalmente, ao crescimento dos cistos e à progressiva compressão dos néfrons. Tais alterações, somadas ao desenvolvimento gradual de fibrose, levam à perda progressiva da função renal (BILLER; CHEW; DIBARTOLA 1990; SCHERDING, 1994). No entanto, Biller et al. (1996) verificaram que, em razão da evolução lenta da doença, nem todos os gatos afetados desenvolveram sintomatologia clínica durante seu estudo. O ritmo de crescimento dos cistos renais é muito heterogêneo, diferindo de tamanho de um rim para o outro em um mesmo gato, entre os pais e os descendentes atingidos e entre as mesmas linhagens. Nesse estudo, os animais com doença renal policística autossômica dominante representavam onze famílias diferentes, isto porque, dois gatos eram descendentes de um mesmo macho também afetado pela doença. Felinos com mutação genética para DRPAD podem se apresentar clinicamente normais por quase toda a vida, embora os sintomas possam se manifestar em qualquer idade sendo, mais frequentes, por volta de três a dez anos de idade (BECK; LAVELLE, 2001).

Assim, o tipo e a gravidade dos sinais clínicos e achados laboratoriais estão correlacionados ao estágio da doença renal crônica. Em animais nos quais o diagnóstico é precoce, os achados clínicos se restringem ao aumento bilateral do rim a palpação e os exames laboratoriais apresentam-se dentro do limite de normalidade (BILLER; CHEW; DIBARTOLA 1990). Hematúria, nefrolitíase e distúrbios de concentração urinária são manifestações que podem ocorrer no curso da doença e, em fases mais avançadas, pode-se observar desidratação, letargia, anorexia, vômito, polidipsia, poliúria e perda de peso (LULICH et al., 1988). Caso haja infecção dos cistos ou do parênquima renal, os animais poderão apresentar febre, piúria e leucocitose (PEDERSEN et al., 2003).

Em humanos, a doença renal policística autossômica dominante é considerada uma desordem multissistêmica, incluindo manifestações clínicas renais e extra-renais, com sintomas se iniciando geralmente na terceira a quarta década de vida (BEAR et al., 1984). De acordo com estudo realizado por Thong e Ong (2013), a maioria dos pacientes foi assintomática no momento do diagnóstico realizado por exame ultrassonográfico devido a histórico familiar de DRPAD. Já para pacientes sintomáticos na primeira consulta, dores abdominais/lombares e hipertensão arterial foram as manifestações clínicas mais relatadas. A dor em flanco ou abdominal é, provavelmente, reflexo do estiramento da cápsula ou tração do pedículo renal (ONUCHIC, 2003). Hipertensão e aumento dos valores de creatinina

sérica foram os achados clínicos iniciais mais comuns entre o grupo de pacientes mais velhos (THONG; ONG, 2013).

Nesse estudo, não foram evidenciadas diferenças hematológicas significantes entre os gatos considerados portadores de DRPAD e seus respectivos controles. Dada a dispersão da severidade da doença nesta população, este achado corrobora com os dados compulsados da bibliografia (PEDERSEN et al., 2003). Contudo, analisando os resultados laboratoriais em sua totalidade, 45,12% dos animais apresentaram aumento discreto do número de hemácias, hematócrito e hemoglobina, sugerindo hemoconcentração, provavelmente devido a uma desidratação leve nos gatos analisados. Os casos de leucocitose por neutrofilia, associados a linfocitose, monocitose e/ou eosinofilia podem estar relacionados a leucocitose fisiológica por ação da epinefrina, um padrão de resposta ao estresse agudo observado frequentemente em felinos submetidos a contenção física e coleta de material biológico (CLINKENBEARD; MEINKOTH, 2000). Apesar de o número de monócitos totais diferirem estatisticamente entre os grupos estudados, esses valores apresentaram correlação inversamente proporcional com a idade dos animais, possivelmente devido as particularidades imunológicas em cada fase da vida (Apêndice W). Além disso, não houve diferença estatística comparando-se os animais com DRPAD e os não-afetados acima de 48 meses. Considerando esses achados, pode-se sugerir que a disparidade em relação aos valores de monócitos totais possam ser relacionadas às diferenças de idade entre os dois grupos analisados.

No que tange os parâmetros bioquímicos, os felinos portadores da doença renal policística autossômica dominante apresentaram valores significativamente maiores de creatinina sérica quando comparados aos animais sem a doença. Este achado é consistente com o comprometimento progressivo da taxa de filtração glomerular associado a doença, fato reforçado pela correlação estatística direta entre o comprimento renal e os valores séricos de creatinina entre os felinos císticos encontrada nesse estudo. Interessantemente, não foi detectada diferença significativa para uréia sérica entre os dois grupos, embora animais com DRPAD tenham apresentado um valor numericamente superior e associado linearmente com o de creatinina sérica nestes animais. É importante considerar também que, não houve diferença estatística ao se comparar os valores de creatinina sérica entre os animais com DRPAD e os não-císticos acima dos 48 meses. Apesar de a creatinina ser um bom método para avaliar a progressão da doença renal crônica, seus valores devem ser

interpretados de forma cautelosa, já que o aumento pode ser também consequente de causas pré ou pós-renais (CHEW;DIBARTOLA;SCHENCK,2011).

Os valores de FA e GGT não diferiram entre felinos com e sem a doença renal policística dominante autossômica dominante. Embora elevações de tais enzimas possam ocorrer em pacientes humanos com DRPAD e com envolvimento cístico hepático significativo (VAN ERPECUM et al., 1987), vale ressaltar que a essa doença classicamente não compromete a função hepática (ARNOLD; HARRISON, 2005). Nos felinos estudados, o comprometimento do fígado foi discreto em uma minoria de casos, os quais apresentaram um pequeno número de cistos hepáticos. Dessa forma, a manutenção dos níveis de ALT e AST nos felinos císticos mostrou-se consistente com os achados em populações humanas com DRPAD associado a cistos no fígado.

Em humanos com DRPAD, a presença de cistos hepáticos aumenta com a idade, atingindo mais de 40% dos pacientes acima de 60 anos de idade (GABOW et al., 1990; CHAUVEAU; FAKHOURI; GRUNFELD, 2000). Evidência de tal associação também parecer ser verdadeira na população felina com a doença (EATON et al., 1997; BOSJE et al., 1998). De fato, nesse estudo, os cistos hepáticos foram observados nos animais portadores de DRPAD em idades mais avançadas, sendo uma característica reforçada pela correlação diretamente proporcional entre os valores de fosfatase alcalina com a idade dos animais, assim como entre os valores de FA e creatinina sérica. No entanto, comparando-se os valores absolutos das enzimas hepáticas apenas entre os animais do grupo de felinos com doença renal policística autossômica dominante, não foram observadas diferenças estatísticas entre os animais com e sem cistos hepáticos.

Especificamente quanto aos valores de proteína total sérica, observou-se um aumento estatisticamente significativo nos animais com fenótipo cístico renal, não acompanhado pelos níveis de albumina sérica. A explicação para tal achado não foi totalmente esclarecida, no entanto, não houve diferença estatística ao se comparar os felinos com DRPAD e os não-císticos acima de 48 meses. Além disso, a elevação de globulinas pode ser associada a processos inflamatórios e infecciosos (ECKERSALL; BELL, 2010). O animal número 3, por exemplo, apresentou histórico concomitante de colangite, exibindo a menor relação albumina:globulina entre os animais do grupo GI.

A hipercalcemia foi evidenciada em 55,56% (5/9) dos animais com DRPAD, levando a diferença estatisticamente significante entre o cálcio sérico dos dois grupos. Primeiramente,

é importante considerar que, como a concentração sérica de albumina dos felinos de ambos os grupos apresentavam valores semelhantes, não foi necessária a correção do cálcio sérico total com este parâmetro (BIENZLE; JACOBS; LUMSDEN, 1993; FLANDERS et al., 1998). Também inferências amplas sobre causas e consequências requereriam uma determinação da fração biologicamente ativa do cálcio (cálcio ionizado). Algumas considerações, entretanto, devem ser feitas na busca da elucidação de tais resultados. A insuficiência renal crônica pode ser considerada uma das causas mais comuns para o desenvolvimento de hipercalcemia em animais (SAVARY; PRICE; VADEN, 2000; CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). A hipercalcemia, segundo a mensuração do cálcio sérico total, foi observada em 10% a 14% dos cães e gatos com doença renal crônica terminal (LULICH et al., 1992). Em outro estudo, realizado por Barber e Elliot (1998), gatos com doença renal crônica apresentaram hipercalcemia em 21% dos casos, segundo mensuração do cálcio sérico total, e em apenas 6% dos casos segundo determinação de cálcio sérico ionizado. Na doença renal crônica, a hipercalcemia pode decorrer da diminuição da eliminação de cálcio e paratormônio (PTH), bem como de seus metabólitos, pelos rins devido a baixa taxa de filtração glomerular, como também pelo aumento na formação de complexos cálcicos séricos pelo PTH, pela diminuição da sensibilidade da paratireoide ao cálcio sérico e pelo aumento da sensibilidade dos receptores intestinais para calcitriol, devido ao baixo nível de calcitriol sérico (CHEW; MEUTEN, 1982; KRUGER et al., 1996).

Em humanos, poucos casos de hipercalcemia associada com doença renal policística autossômica dominante foram relatados, sendo, a maioria deles, relacionados a outras enfermidades como carcinomas renais metastáticos, carcinoma de células transicionais de pelve (GATALICA; SCHWARTING; PETERSEN, 1994), sarcoidose (KALANTAR-ZADEH et al., 1994) e hiperparatireoidismo (TOMITA; MILLARD, 1992). Sendo assim, a hipercalcemia em pacientes humanos com DRPAD sugere a existência de processos mórbidos adicionais (GRUBB; COLLYER; KIBEL, 2004).

Nesse estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes dos valores de fósforo, sódio, potássio e cloreto sérico entre os animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina. Além disso, mesmo observando uma maior proporção de animais com tireóides palpáveis nos animais portadores de DRPAD, não foram verificados valores de T4 total significativamente divergentes entre os animais.

Em relação aos exames físico-químico, de pH e de sedimentos urinários, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos analisados. Todos os animais estudados apresentaram densidade urinária superior a 1,040. Dos animais portadores de DRPAD, 45,5% deles revelaram hematúria discreta a marcante. Em humanos, a hematúria ocorre no curso da doença de 35-50% dos pacientes e geralmente se deve à ruptura de um cisto no sistema coletor (ONUCHIC, 2003). Cistite, pielonefrite, infecção cística e abscesso perinéfrico são complicações também frequentemente relatadas em humanos com DRPAD. Entretanto, nesse estudo não foram observadas diferenças em relação a hematúria e bacteriúria entre os dois grupos.

A proteinúria tem se mostrado um marcador de progressão da lesão renal em felinos e pode, nos animais assintomáticos, ser indicativa de doença renal antes mesmo do desenvolvimento de azotemia (MEYER-LINDENBERG, 1997). Devido às dificuldades de mensuração das proteínas excretadas ao longo de 24 horas em gatos, a relação proteína:creatinina urinária é considerada a prova ideal para avaliação de proteinúria em animais domésticos, sendo utilizada como um marcador precoce de doença renal crônica (MONROE et al., 1989; SYME et al., 2006; HARLEY; LANGSTON, 2012). No presente estudo, contudo, não foi observada valores estatisticamente diferentes entre os felinos com e sem DRPAD. As diversas condições alimentares e ambientais a que esses animais estavam expostos e os diferentes estágios da doença dos felinos analisados podem justificar esses achados.

Nesse estudo, as frações de excreção de cálcio e sódio urinário foram estatisticamente maiores nos animais portadores de DRPAD. Apesar de valores de referência ainda não serem estabelecidos para as frações excretoras de eletrólitos urinários em medicina felina e serem relatadas divergências com os valores de clearance 24-horas (FINCO et al., 1997), a determinação desses parâmetros pode revelar informações importantes em relação à evolução da doença renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2011).

A reabsorção tubular de sódio também é investigada em seres humanos com DRPAD (ECDER; SCHRIER, 2001). Devido ao envolvimento bilateral e generalizado da doença, a adequação da excreção de sódio, em resposta à expansão do volume plasmático em pacientes com DRPAD, não é uma resposta proporcionalmente esperada. Além disso, o aumento da atividade da angiotensina II e aldosterona estimularia a reabsorção de sódio em túbulos proximais e distais, respectivamente. Por outro lado, a disfunção da célula tubular,

resultante do envolvimento cístico pode diminuir a reabsorção de sódio tubular, confundindo a interpretação dos valores de excreção de sódio em pacientes portadores da doença. A este respeito, natriurese diminuída, normal, e aumentada após expansão aguda do volume já foi descrita em pacientes portadores da DPRAD (D'ANGELO et al., 1975; DANIELSEN et al., 1986; SORENSEN et al., 1990). D'Angelo et al. (1975) relataram uma natriurese elevada após expansão do volume em pacientes portadores de DRPAD com insuficiência renal, porém valores normais em pacientes no estágio inicial. Danielsen et al. (1986), no entanto, descreveram aumento da excreção urinária de sódio inicial em pacientes com DPRAD quando comparados com controles saudáveis e uma natriurese exagerada em resposta à expansão de volume em pacientes com DPRAD hipertensos e normotensos. Entretanto, a elevação da excreção de sódio neste estudo sugere o concomitante aumento da ingestão de sódio, um conhecido fator determinante do aumento da natriurese com expansão de volume. Em um estudo conduzido por Sorensen et al. (1990), o aumento das concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético atrial em pacientes DPRAD com função renal reduzida foi interpretada como uma alteração compensatória secundária a uma capacidade renal diminuída para eliminar sódio associado ao declínio da taxa de filtração glomerular e à expansão do volume extracelular fluido. Interessantemente, nesse estudo, apesar dos valores de excreção de sódio ser maior nos felinos com DRPAD, os valores absolutos de sódio urinário apresentaram correlação inversa com o comprimento renal nos animais desse grupo.

Em relação a pressão arterial sistólica, os resultados não revelaram diferenças significantes entre os grupos de felinos com ou sem cistos renais. É sabido que a hipertensão arterial tende a ser mais prevalente e a se manifestar mais precocemente em pacientes humanos com DRPAD do que na população em geral (CHAPMAN; STEPNIAKOWSKI; RAHBARI-OSKOU, 2010), e se constitui no principal fator de risco para eventos cardiovasculares, responsabilizando-se por morbidade e mortalidade consideráveis (JOHNSON; GABOW, 1997). Admite-se, atualmente, que a ativação do sistema renina-angiotensina, em resposta à expansão cística e secundária à compressão vascular, desempenhe um papel central no desenvolvimento da hipertensão associada à DRPAD. De fato, Fonseca et al. (2014) comprovaram essa hipótese em modelos de camundongos geneticamente modificados e, ainda, sugeriram que a expansão cística fosse essencial para o desenvolvimento do déficit de concentração renal em pacientes com DRPAD, consistentes

com áreas focais de compressão vascular e perfusão diminuída nos rins afetados. A manutenção dos valores de pressão arterial em felinos com doença renal policística autossômica dominante é consistente com estudo prévio realizado nessa espécie, no qual também não revelou alterações na taxa de filtração glomerular entre animais afetados e normais após administração de enalapril (MILLER et al., 1999). Contudo, Perdersen et al. (2003) relataram aumento de pressão arterial média e redução da atividade plasmática de renina em animais com rins policísticos.

Em humanos, um fator importante responsável por morte prematura devido a problemas cardiovasculares em pacientes com DRPAD é a hipertrofia ventricular esquerda, frequentemente associada à hipertensão arterial sistêmica (CHAPMAN et al., 1997; ECDER; SCHRIER, 2004). Nesse estudo, observou-se uma frequência maior de hipertrofia miocárdica septal e concêntrica de ventrículo esquerdo nos animais portadores de DRPAD. A associação de doença renal policística e hipertrofia cardíaca já foi descrita anteriormente na literatura em felinos da raça Persa (EATON et al., 1997). No entanto, deve-se considerar um diagnóstico diferencial importante em medicina felina, relacionado com a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), a principal cardiopatia dos felinos. A CMH é caracterizada por hipertrofia cardíaca esquerda sem dilatação, sem causas óbvias como hipertensão sistêmica e hipertiroidismo. Em algumas raças como Ragdoll e Maine Coon, mutações no gene que codifica a proteína C miosina ligante podem ser relacionadas com os casos de CMH. Em gatos Persas, há evidência de CMH familiar, porém ainda não há comprovação do tipo de herança envolvida. Mais estudos devem ser realizados na tentativa de elucidar a fisiopatogenia da hipertrofia cardíaca desenvolvida pelos animais portadores da DRPAD.

Portanto, considerando os resultados obtidos nesse estudo, a doença renal policística autossômica dominante ainda está presente na população de felinos domésticos no Brasil, porém em uma frequência menor do que a relatada em estudos internacionais, ao menos no Estado de São Paulo. As alterações clínicas e laboratoriais são tardias, sendo que os valores de cálcio sérico e as frações de excreção de sódio e cálcio foram maiores nos animais portadores de DRPAD. Entretanto, os critérios ultrassonográficos para detecção da doença renal policística autossômica dominante ainda são deficientes, já que podem ser relatados resultados falso-negativos. Dessa forma, a implementação de exames moleculares genéticos na rotina clínica veterinária é primordial para a realização de um diagnóstico precoce e o estabelecimento de ações de controle da doença através de aconselhamentos genéticos,

principalmente entre os criadores de gatos. Recomenda-se, também, a realização de exames ecocardiográficos nesses animais devido à frequente ocorrência de hipertrofia miocárdica concomitante, que pode aumentar a morbidade e mortalidade nos animais afetados.

7 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

- A prevalência da doença renal policística autossômica dominante, especificamente no Estado de São Paulo, encontra-se abaixo daquela estimada em outros países do mundo, sendo a mesma mais frequente em felinos da raça Persa.
- A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do teste genético foi satisfatório para o diagnóstico da doença renal policística autossômica dominante felina, quando comparada ao exame ultrassonográfico.
- O exame ultrassonográfico é um método útil para monitorar o comprometimento renal devido às lesões císticas, no entanto, critérios precisos para diagnóstico da DRPAD devem ser elaborados a fim de se evitar os resultados falso-positivos.
- Exames eletrocardiográficos e ecocardiográficos devem ser realizados em felinos com doença renal policística autossômica dominante devido a elevada associação com hipertrofia miocárdica.
- O controle da doença renal policística autossômica dominante deve-se basear em um diagnóstico precoce por meio da realização de testes genéticos e imagenológicos, visto que as alterações clínicas e laboratoriais da doença são tardias, sendo importante a esterilização dos animais positivos.

REFERÊNCIAS

ABINPET - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO. **O mercado pet no ano de 2012**. São Paulo: 2012.

ADAMS, L.G.; SYME, H.M. **Canine lower urinary tract diseases**. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Textbook of veterinary internal medicine. St. Louis: Elsevier, 2005. V.2, p.1850-1874.

AL-NIMRI, M. A.; KOMERS, R.; OYAMA, T. T.; SUBRAMANYA, A. R.; LINDSLEY, J. N.; ANDERSON, S. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. **Kidney international**, v. 63, n. 5, p. 1776–1784, maio 2003.

ALBASAN, H.; LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; LEKCHAROENSUK, C.; ULRICH, L. K.; CARPENTER, K. A. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 2, p. 176–179, 15 jan. 2003.

ALVES, L.C; TEIXEIRA, M.A. C.; FISCHER, C.; GRÜN, R. Prevalência da doença renal policística em gatis de porto Alegre e grande Porto Alegre. In: CONGRESSO ESTADUAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 17., CONGRESSO DA ANCLIVEPA, 2., ENCONTRO DE ESPECIALISTAS DE PEQUENOS RUMINANTES DO CONE SUL, 4., 2006, Gramado.

ANFAL PET (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FABRICANTES DE ALIMENTAÇÃO PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO). Inovar e investir. **Pet Food Brasil**, v. 1, n. 3, p.16, jul. 2009.

ARNOLD, H. L.; HARRISON, S. A. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 11, p. 2569–2582, nov. 2005.

ARNOULD, T.; KIM, E.; TSIOKAS, L.; JOCHIMSEN, F.; GRÜNING, W.; CHANG, J. D.; WALZ, G. The polycystic kidney disease 1 gene product mediates protein kinase C alpha-dependent and c-Jun N-terminal kinase-dependent activation of the transcription factor AP-1. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 11, p. 6013–6018, 13 mar. 1998.

BAE, K. T.; ZHU, F.; CHAPMAN, A. B.; TORRES, V. E.; GRANTHAM, J. J.; GUAY-WOODFORD, L. M.; BAUMGARTEN, D. A.; KING, B. F.; WETZEL, L. H.; KENNEY, P. J.; BRUMMER, M. E.; BENNETT, W. M.; KLAHR, S.; MEYERS, C. M.; ZHANG, X.; THOMPSON, P. A.; MILLER, J. P. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. 1, p. 64–69, 2006.

BALBO, B. E. P ; Cavalcanti, R.M. ; ROMAO JUNIOR, J. E. ; BARROS, R. T. ; ZATZ, R. ; ABENSUR, H. . Perfil dos Pacientes encaminhados à terapia renal substitutiva de um ambulatório de nefrologia pertencente a um hospital terciário. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 29, p. 203-208, 2007.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 108–116, mar. 1998.

BARRS, V. R.; GUNEW, M.; FOSTER, S. F.; BEATTY, J. A.; MALIK, R. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. **Australian Veterinary Journal**, v. 79, n. 4, p. 257–259, abr. 2001.

BARTGES, J. W. Diagnosis of urinary tract infections. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 34, n. 4, p. 923–933, jul. 2004.

BARTHEZ, P.; RIVIER, P.; BEGON, D. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 5, n. 6, p. 345–347, dez. 2003.

BASTOS, A.P. A. **A haploinsuficiência de Pkd1 aumenta a lesão renal e induz formação de microcistos após isquemia/reperfusão em camundongos**. 2010. 171f. Tese (Nefrologia) – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

BASTOS, A. P.; ONUCHIC, L. F. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 44, n. 7, p. 606–617, jul. 2011.

BASTOS, A. P.; PIONTEK, K.; SILVA, A. M.; MARTINI, D.; MENEZES, L. F.; FONSECA, J. M.; FONSECA, I. I.; GERMINO, G. G.; ONUCHIC, L. F. haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 11, p. 2389–2402, nov. 2009.

BEAR, J. C.; MCMANAMON, P.; MORGAN, J.; PAYNE, R. H.; LEWIS, H.; GAULT, M. H.; CHURCHILL, D. N. Age at clinical onset and at ultrasonographic detection of adult polycystic kidney disease: data for genetic counselling. **American Journal of Medical Genetics**, v. 18, n. 1, p. 45–53, maio 1984.

BECK, C.; LAVELLE, R. B. Feline polycystic kidney disease in Persian and other cats: a prospective study using ultrasonography. **Australian Veterinary Journal**, v. 79, n. 3, p. 181–184, mar. 2001.

BELL, P. E.; HOSSACK, K. F.; GABOW, P. A.; DURR, J. A.; JOHNSON, A. M.; SCHRIER, R. W. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Kidney International**, v. 34, n. 5, p. 683–690, nov. 1988.

BHUNIA, A. K.; PIONTEK, K.; BOLETTA, A.; LIU, L.; QIAN, F.; XU, P. N.; GERMINO, F. J.; GERMINO, G. G. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. **Cell**, v. 109, n. 2, p. 157–168, 19 abr. 2002.

BIENZLE, D.; JACOBS, R. M.; LUMSDEN, J. H. Relationship of serum total calcium to serum albumin in dogs, cats, horses and cattle. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, v. 34, n. 6, p. 360–364, jun. 1993.

BILLER, D. S.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Polycystic kidney disease in a family of Persian cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 8, p. 1288–1290, 15 abr. 1990.

BILLER, D.S. Polycystic kidney disease. In: AUGUST, J.R. **Consultations in Feline Internal Medicine**. 2. Philadelphia: WB Saunders, p. 325-330, 1994.

BILLER, D. S.; DIBARTOLA, S. P.; EATON, K. A.; PFLUEGER, S.; WELLMAN, M. L.; RADIN, M. J. Inheritance of polycystic kidney disease in Persian cats. **The Journal of Heredity**, v. 87, n. 1, p. 1–5, 1996.

BILLER, D. S. PKD: doença policística dos rins. In: **Impresso Royal Canin**. São Paulo. Gráfica O Comércio, 2003, 22p.

BOON, J.A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 35-260.

BOCA, M.; D'AMATO, L.; DISTEFANO, G.; POLISHCHUK, R. S.; GERMINO, G. G.; BOLETTA, A. Polycystin-1 induces cell migration by regulating phosphatidylinositol 3-kinase-dependent cytoskeletal rearrangements and GSK3 β -dependent cell cell mechanical adhesion. **Molecular Biology of the Cell**, v. 18, n. 10, p. 4050–4061, out. 2007.

BOLETTA, A.; QIAN, F.; ONUCHIC, L. F.; BHUNIA, A. K.; PHAKDEEKITCHAROEN, B.; HANAOKA, K.; GUGGINO, W.; MONACO, L.; GERMINO, G. G. Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. **Molecular Cell**, v. 6, n. 5, p. 1267–1273, nov. 2000.

BONAZZI, M.; VOLTA, A.; GNUDI, G.; BOTTARELLI, E.; GAZZOLA, M.; BERTONI, G. Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and Exotic Shorthair cats in Italy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 5, p. 387–391, out. 2007.

BONAZZI, M.; VOLTA, A.; GNUDI, G.; COZZI, M. C.; STRILLACCI, M. G.; POLLI, M.; LONGERI, M.; MANFREDI, S.; BERTONI, G. Comparison between ultrasound and genetic testing for the early diagnosis of polycystic kidney disease in Persian and Exotic Shorthair cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 430–434, jun. 2009..

BOSJE, J. T.; VAN DEN INGH, T. S.; VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. Polycystic kidney and liver disease in cats. **The Veterinary Quarterly**, v. 20, n. 4, p. 136–139, out. 1998.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542–558, 2007.

CANATTO, B.D.; SILVA, E.A.; BERNARDI, F.; MENDES, M.C.N.C.; PARANHOS, N.T.; DIAS, R.A. Caracterização demográfica das populações de cães e gatos supervisionados do município de São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 64, n. 6, p. 1515-1523, 2012.

CANNON, M. J.; MACKAY, A. D.; BARR, F. J.; RUDORF, H.; BRADLEY, K. J.; GRUFFYDD-JONES, T. J. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian cats in the United Kingdom. **The Veterinary Record**, v. 149, n. 14, p. 409–411, 6 out. 2001.

CARVALHO, C.F. Sistema urinário: rins, ureteres, bexiga urinária e uretra. In: CARVALHO, C.F. **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. 133p.

CHABARDÈS, D.; IMBERT-TEBOUL, M.; ELALOUF, J. M. Functional properties of Ca²⁺-inhibitable type 5 and type 6 adenylyl cyclases and role of Ca²⁺ increase in the inhibition of intracellular cAMP content. **Cellular Signalling**, v. 11, n. 9, p. 651–663, set. 1999.

CHAPMAN, A. B.; JOHNSON, A. M.; RAINGUET, S.; HOSSACK, K.; GABOW, P.; SCHRIER, R. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 8, p. 1292–1297, ago. 1997.

CHAPMAN, A. B.; STEPNIAKOWSKI, K.; RAHBARI-OSKOUI, F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 2, p. 153–163, mar. 2010.

CHAUVEAU D.; FAKHOURI F.; GRÜNFELD J.P. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.11, p.1767, 2000.

CHAUVET, V.; TIAN, X.; HUSSON, H.; GRIMM, D. H.; WANG, T.; HIESBERGER, T.; HIESEBERGER, T.; IGARASHI, P.; BENNETT, A. M.; IBRAGHIMOV-BESKROVNAYA, O.; SOMLO, S.; CAPLAN, M. J. Mechanical stimuli induce cleavage and nuclear translocation of the polycystin-1 C terminus. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 10, p. 1433–1443, nov. 2004.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Avaliação clínica do trato urinário**. In: CHEW, D.J., STHEPHEN, P.; DIBARTOLA; S.P.; SCHENCK, P.A. *Urologia e nefrologia do cão e do gato*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 2, p. 31-62.

CHEW, D. J.; MEUTEN, D. J. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 12, n. 3, p. 411–438, ago. 1982.

CLINKENBEARD, K.D.; MEINKOTH, J.H. **Normal hematology of the cat**. In: Feldman B.F., Zinkl J.G. & Jain N.C. (Eds), *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 1064-1068.

CRAWFORD, M.A. O sistema urinário. In: HOSKINS, J.D. **Pediatria veterinária**. 1 ed. São Paulo: Manole, , 1993, cap. 10, p. 300-310

CRIADO-FORNELIO, A; BULING, A; BARBA-CARRETERO, J. C. Identification of feline polycystic kidney disease mutation using fret probes and melting curve analysis. **Research in Veterinary Science**, v. 86, n. 1, p. 88–90, fev. 2009.

CUYPERS, M.D.; GROOTERS, A.M.; WILLIAMS, J.; PARTINGTO, B.P. Renomegaly in dogs and cats. Part I. Differential diagnoses. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinary (small animal)**, v. 19, p.1019–1033, 1997.

D'ANGELO, A.; MIONI, G.; OSSO, E.; LUPO, A.; VALVO, E.; MASCHIO, G. Alterations in renal tubular sodium and water transport in polycystic kidney disease. **Clinical Nephrology**, v. 3, n. 3, p. 99–105, jan. 1975.

D'ANJOU, M. **Kidneys and ureters**. In: Penninck D. & D'Anjou M. (Eds), Atlas of Small Animal Ultrasonography. Blackwell Publishing, Ames, 2008, p. 339-364.

DANIELSEN, H.; NIELSEN, A. H.; PEDERSEN, E. B.; HERLEVSEN, P.; KORNERUP, H. J.; POSBORG, V. Exaggerated natriuresis in adult polycystic kidney disease. **Acta Medica Scandinavica**, v. 219, n. 1, p. 59–66, jan. 1986.

DAVENPORT J.R.; YODER, B.K. An incredible decade for the primary cilium: A look at a once-forgotten organelle. **American Journal of Physiology and Renal Physiology**, v.289; p.F1159 – F1169, 2005.

DELANEY, V. B.; ADLER, S.; BRUNS, F. J.; LICINIA, M.; SEGEL, D. P.; FRALEY, D. S. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 5, n. 2, p. 104–111, fev. 1985.

DELMAS, P. The gating of polycystin signaling complex. **Biological Research**, v. 37, n. 4, p. 681–91, jan. 2004.

DELMAS, P.; NOMURA, H.; LI, X.; LAKKIS, M.; LUO, Y.; SEGAL, Y.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, J. M.; HARRIS, P.; FRISCHAUF, A.-M.; BROWN, D. A.; ZHOU, J. Constitutive activation of G-proteins by polycystin-1 is antagonized by polycystin-2. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 13, p. 11276–11283, 29 mar. 2002.

DIAS, N. F.; LANZARINI, V.; ONUCHIC, L. F.; KOCH, V. H. K. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 3, p. 263–267, 2010.

DIBARTOLA, S.P. **Autosomal dominar polycystic kidney disease**. In 18th Annual Veterinary Medical Forum, 18. Seattle. **Proceedings...** Seattle: The American College of Veterinary Internal Medicine. 438-440, 2000.

DOMANJKO-PETRIC, A.; CERNEC, D.; COTMAN, M. Polycystic kidney disease: a review and occurrence in Slovenia with comparison between ultrasound and genetic testing. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 2, p. 115–119, abr. 2008.

DOUSA, T. P. Cyclic-3',5'-nucleotide phosphodiesterase isozymes in cell biology and pathophysiology of the kidney. **Kidney International**, v. 55, n. 1, p. 29–62, jan. 1999.

EATON, K. A.; BILLER, D. S.; DIBARTOLA, S. P.; RADIN, M. J.; WELLMAN, M. L. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. **Veterinary Pathology**, v. 34, n. 2, p. 117–126, mar. 1997.

ECDER, T.; SCHRIER, R. W. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 1, p. 194–200, jan. 2001.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 23–27, jul. 2010.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J.; SYME, H. M.; RAWLINGS, J. M.; MARKWELL, P. J. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 42, n. 3, p. 122–129, mar. 2001.

EPKCD - THE EUROPEAN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE CONSORTIUM. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. **Cell**, v. 78, n. 4, p. 725, 26 ago. 1994.

VAN ERPECUM, K. J.; JANSSENS, A. R.; TERPSTRA, J. L.; TJON A THAM, R. T. O. Highly symptomatic adult polycystic disease of the liver. **Journal of Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 109–117, jan. 1987.

GENDRON, K.; OWCZAREK-LIPSKA, M.; LANG, J.; LEEB, T. Maine Coon renal screening: ultrasonographical characterisation and preliminary genetic analysis for common genes in cats with renal cysts. *Journal of feline medicine and surgery*, v. 15, n. 12, p. 1079–1085, 2013.

FELDHAHN, J. Polycystic kidney disease in a Persian cat. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 25, p.176-178, 1995.

FERRANTE, T. Doença renal policística em felinos. **Nosso Clínico**, v. 7, p. 6-10, 2004.

FERREIRA, G.S.; GALVÃO, A.L.B.; SOCHA, J.J.M. Enfermedad renal poliquística en gatos: Revisión de la literatura Polycystic kidney disease in cats: a literature review. **Anales de Veterinaria**, v. 26, p.23-31, 2010.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BARSANTI, J. A.; BARTGES, J. W.; COOPER, T. A. Reliability of using random urine samples for “spot” determination of fractional excretion of electrolytes in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 11, p. 1184–1187, nov. 1997.

FLANDERS, J. A.; SCARLETT, J. M.; BLUE, J. T.; NETH, S. Adjustment of total serum calcium concentration for binding to albumin and protein in cats: 291 cases (1986-1987). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 194, n. 11, p. 1609–1611, 1 jun. 1989.

FLIEGAUF, M.; BENZING, T.; OMRAN, H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 11, p. 880–893, nov. 2007.

FONSECA, J. M. **O crescimento cístico renal é o principal determinante para o desenvolvimento de hipertensão e déficit de concentração em camundongos com deficiência do gene Pkd1**. 2012. 187f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP.

FONSECA, J. M.; BASTOS, A. P.; AMARAL, A. G.; SOUSA, M. F.; SOUZA, L. E.; MALHEIROS, D. M.; PIONTEK, K.; IRIGOYEN, M. C.; WATNICK, T. J.; ONUCHIC, L. F. Renal cyst growth is the main determinant for hypertension and concentrating deficit in Pkd1-deficient mice. **Kidney International**, v. 85, n. 5, p. 1137–1150, maio 2014.

GABOW, P. A. Autosomal dominant polycystic kidney disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 5, p. 332–342, 29 jul. 1993.

GABOW, P. A.; JOHNSON, A. M.; KAEHNY, W. D.; KIMBERLING, W. J.; LEZOTTE, D. C.; DULEY, I. T.; JONES, R. H. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. **Kidney International**, v. 41, n. 5, p. 1311–1319, maio 1992.

GABOW P.A., JOHNSON A.M.; KAEHNY W.D.; MANCO-JOHNSON M.L.; DULEY I.T.; EVERSON G.T. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Hepatology**, v. 11, n. 6, p. 1033-1037, jun 1990.

GALLAGHER, A. R.; CEDZICH, A.; GRETZ, N.; SOMLO, S.; WITZGALL, R. The polycystic kidney disease protein PKD2 interacts with Hax-1, a protein associated with the actin cytoskeleton. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 8, p. 4017–4022, 11 abr. 2000.

GALLAGHER, A. R.; GERMINO, G. G.; SOMLO, S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 2, p. 118–130, mar. 2010.

GATALICA, Z.; SCHWARTING, R.; PETERSEN, R. O. Renal cell carcinoma in the presence of adult polycystic kidney disease. **Urology**, v. 43, n. 1, p. 102–105, jan. 1994.

GATTONE, V. H.; WANG, X.; HARRIS, P. C.; TORRES, V. E. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. **Nature Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1323–1326, out. 2003.

GIETELING, E. W.; RINKEL, G. J. E. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. **Journal of Neurology**, v. 250, n. 4, p. 418–423, abr. 2003.

GONZALES, J.R.M.; FROES, T.R. Doença renal policística autossômica dominante. In: SOUZA, H.J.M. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. 1. ed. São Paulo: L.F. Livros, 2003, p.165-172.

GRAFFE, C. C.; BECH, J. N.; LAURIDSEN, T. G.; PEDERSEN, E. B. Urinary excretion of AQP2 and ENaC in autosomal dominant polycystic kidney disease during basal conditions and after a hypertonic saline infusion. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 302, n. 8, p. F917–27, 15 abr. 2012.

GRAHN, R. A.; BILLER, D. S.; YOUNG, A. E.; ROE, B. A.; QIN, B.; LYONS, L. A. Genetic testing for feline polycystic kidney disease. **Animal Genetics**, v. 35, n. 6, p. 503–504, dez. 2004.

GRAMPSAS, S. A.; CHANDHOKE, P. S.; FAN, J.; GLASS, M. A.; TOWNSEND, R.; JOHNSON, A. M.; GABOW, P. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 36, n. 1, p. 53–57, jul. 2000.

GRECO, D. S. Congenital and inherited renal disease of small animals. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 31, n. 2, p. 393–399, mar. 2001.

GRIMM, D. H.; CAI, Y.; CHAUVET, V.; RAJENDRAN, V.; ZELTNER, R.; GENG, L.; AVNER, E. D.; SWEENEY, W.; SOMLO, S.; CAPLAN, M. J. Polycystin-1 distribution is modulated by polycystin-2 expression in mammalian cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 38, p. 36786–36793, 19 set. 2003.

GRUBB, R. L.; COLLYER, W. C.; KIBEL, A. S. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis associated with hypercalcemia in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. **Urology**, v. 63, n. 4, p. 778–780, abr. 2004.

GUAY-WOODFORD, L. M.; DESMOND, R. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. **Pediatrics**, v. 111, n. 5 Pt 1, p. 1072–1080, maio 2003.

HANAOKA, K.; GUGGINO, W. B. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 7, p. 1179–1187, jul. 2000.

HARLEY, L.; LANGSTON, C. Proteinuria in dogs and cats. **The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne**, v. 53, n. 6, p. 631–638, jun. 2012.

HARRIS, P. C. Genetic studies: a key to understanding pathogenesis in PKD. **Nephrology News & Issues**, v. 20, n. 13, p. 20–22, dez. 2006.

HARRIS, P. C.; TORRES, V. E. Polycystic kidney disease. **Annual Review of Medicine**, v. 60, p. 321–337, jan. 2009.

HATEBOER, N.; V DIJK, M. A.; BOGDANOVA, N.; COTO, E.; SAGGAR-MALIK, A. K.; SAN MILLAN, J. L.; TORRA, R.; BREUNING, M.; RAVINE, D. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. **Lancet**, v. 353, n. 9147, p. 103–107, 9 jan. 1999.

HELPS, C.; TASKER, S.; HARLEY, R. Correlation of the feline PKD1 genetic mutation with cases of PKD diagnosed by pathological examination. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 83, n. 2, p. 264–268, out. 2007.

HIGASHIHARA, E.; TORRES, V. E.; CHAPMAN, A. B.; GRANTHAM, J. J.; BAE, K.; WATNICK, T. J.; HORIE, S.; NUTAHARA, K.; OUYANG, J.; KRASA, H. B.; CZERWIEC, F. S. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 10, p. 2499–2507, out. 2011.

HOGAN, M. C.; MANGANELLI, L.; WOOLLARD, J. R.; MASYUK, A. I.; MASYUK, T. V.; TAMMACHOTE, R.; HUANG, B. Q.; LEONTOVICH, A. A.; BEITO, T. G.; MADDEN, B. J.; CHARLESWORTH, M. C.; TORRES, V. E.; LARUSSO, N. F.; HARRIS, P. C.; WARD, C. J. Characterization of PKD protein-positive exosome-like vesicles. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 2, p. 278–288, fev. 2009.

HUGHES, J.; WARD, C. J.; PERAL, B.; ASPINWALL, R.; CLARK, K.; SAN MILLÁN, J. L.; GAMBLE, V.; HARRIS, P. C. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. **Nature Genetics**, v. 10, n. 2, p. 151–160, jun. 1995.

IBOPE- INSTITUTO BRASILEIRO DE OPINIÃO PÚBLICA E ESTATÍSTICA. **Gastos com animais de estimação vão movimentar mais de R\$ 6 bilhões no Brasil**. 2013. Disponível em: <http://www.ibope.com.br/pt-br/noticias/Paginas/Gastos-com-animais-de-estimacao-vaomovimentar-mais-de-6-bilhoes-no-Brasil.aspx>. Acesso em: 08/02/2014.

IGARASHI, P.; SOMLO, S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 9, p. 2384–2398, 1 set. 2002.

IGLESIAS, C. G.; TORRES, V. E.; OFFORD, K. P.; HOLLEY, K. E.; BEARD, C. M.; KURLAND, L. T. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 2, n. 6, p. 630–639, maio 1983.

JENSEN, J.; HENIK, R. A.; BROWNFIELD, M.; ARMSTRONG, J. Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 5, p. 535–540, maio 1997.

JOHNSON, A. M.; GABOW, P. A. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 10, p. 1560–1567, out. 1997.

KAEHNY, W. D.; TANGEL, D. J.; JOHNSON, A. M.; KIMBERLING, W. J.; SCHRIER, R. W.; GABOW, P. A. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. **The American Journal of Medicine**, v. 89, n. 1, p. 49–52, jul. 1990.

KALANTAR-ZADEH, K.; NEUMAYER, H. H.; WÜNSCH, P. H.; LUFT, F. C. Hypercalcaemia and sarcoidosis in an anephric dialysis patient. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 9, n. 7, p. 829–831, jan. 1994.

KAPPE, E.C.; HECHT, W.; GERWIN, M.; MICHELE, U.; REINACHER, M. Polycystic kidney disease in the German population of Persian cats. A comparative study of ultrasonographical examination and genetic testing. **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v. 33, n.6., p. 413-418, 2005.

KINNS, J.; ARONSON, L.; HAUPTMAN, J.; SEILER, G. Contrast-enhanced ultrasound of the feline kidney. **Veterinary radiology & ultrasound**, v. 51, n. 2, p. 168–172, 2010.

KOBAYASHI, D. L.; PETERSON, M. E.; GRAVES, T. K.; LESSER, M.; NICHOLS, C. E. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 4, n. 2, p. 58–62, 1990.

KOCYIGIT, I.; YILMAZ, M. I.; UNAL, A.; OZTURK, F.; EROGLU, E.; YAZICI, C.; ORSCELİK, O.; SIPAHIOGLU, M. H.; TOKGOZ, B.; OYMAK, O. A link between the intrarenal renin angiotensin system and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 38, n. 3, p. 218–225, jan. 2013.

KRUGER, J. M.; OSBORNE, C. A.; NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R. Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. **The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice**, v. 26, n. 6, p. 1417–1445, nov. 1996.

KYLES, A. E.; HARDIE, E. M.; WOODEN, B. G.; ADIN, C. A.; STONE, E. A.; GREGORY, C. R.; MATHEWS, K. G.; COWGILL, L. D.; VADEN, S.; NYLAND, T. G.; LING, G. V. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 6, p. 932–936, 15 mar. 2005.

LAL, M.; SONG, X.; PLUZNICK, J. L.; DI GIOVANNI, V.; MERRICK, D. M.; ROSENBLUM, N. D.; CHAUVET, V.; GOTTARDI, C. J.; PEI, Y.; CAPLAN, M. J. Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. **Human Molecular Genetics**, v. 17, n. 20, p. 3105–3117, 15 out. 2008.

LANTINGA-VAN LEEUWEN, I. S.; DAUWERSE, J. G.; BAELE, H. J.; LEONHARD, W. N.; VAN DE WAL, A.; WARD, C. J.; VERBEEK, S.; DERUITER, M. C.; BREUNING, M. H.; DE HEER, E.; PETERS, D. J. M. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. **Human Molecular Genetics**, v. 13, n. 24, p. 3069–3077, 15 dez. 2004.

LEE, Y.J.; CHEN, H.Y.; WONG, M.L.; HSU, W.L. Molecular detection of autosomal-dominant feline polycystic kidney disease by Multiplex Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, n. 3, p. 424–428, 1 mai 2010.

LETTOW, E.; DAMMRICH, K. Congenital polycystic liver and kidney lesions in a cat. **KleintierPraxis**, v. 12, p. 34-43, 1967.

LEVY, M.; DUYME, M.; SERBELLONI, P.; CONTE, F.; SESSA, A.; GRÜNFELD, J. P. Is progression of renal involvement similar in twins with ADPKD? A multicentric European study. **Contributions to Nephrology**, v. 115, p. 65–71, jan. 1995.

LI, A.; TIAN, X.; SUNG, S.W.; SOMLO, S. Identification of two novel polycystic kidney disease-1-like genes in human and mouse genomes. **Genomics**, v. 81, n. 6, p. 596–608, jun. 2003.

LI, Y.; WRIGHT, J. M.; QIAN, F.; GERMINO, G. G.; GUGGINO, W. B. Polycystin 2 interacts with type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor to modulate intracellular Ca²⁺ signaling. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 50, p. 41298–41306, 16 dez. 2005.

LIPSCHITZ, B.; BERDON, W. E.; DEFELICE, A. R.; LEVY, J. Association of congenital hepatic fibrosis with autosomal dominant polycystic kidney disease. Report of a family with review of literature. **Pediatric Radiology**, v. 23, n. 2, p. 131–133, jan. 1993.

LITTMAN, M. P. Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 2, p. 79–86, 1994.

LITTMAN, M.P.; FOX, P.R. **Systemic hypertension: recognition and treatment**. In: Fox, P.R.; Sisson, D.; Moise, N.S. (Ed.). Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, p 795-813.

LOW, S. H.; VASANTH, S.; LARSON, C. H.; MUKHERJEE, S.; SHARMA, N.; KINTER, M. T.; KANE, M. E.; OBARA, T.; WEIMBS, T. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. **Developmental Cell**, v. 10, n. 1, p. 57–69, jan. 2006.

LU, W.; PEISSEL, B.; BABAKHANLOU, H.; PAVLOVA, A.; GENG, L.; FAN, X.; LARSON, C.; BRENT, G.; ZHOU, J. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation. **Nature Genetics**, v. 17, n. 2, p. 179–181, out. 1997.

LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; WALTER, P. A., O'BRIEN, T. D. Feline idiopathic polycystic kidney disease. **Compendium on Continuing Education**, v. 10; p. 1030-1041, 1988.

LULICH, J.P.; OSBORNE, C. A.; POLZIN, D. J. Cystic diseases of the kidney. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D. R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Missouri, Eua: Williams & Wilkins. p. 460-470, 1995.

LULICH J.P.; OSBORNE C.A.; O'BRIEN T.D.; POLZIN D.J. Feline renal failure: Questions, answers, questions. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 14, n. 2, p.127-152, 2 fev 1992.

LUMIAHO, A.; IKÄHEIMO, R.; MIETTINEN, R.; NIEMITUKIA, L.; LAITINEN, T.; RANTALA, A.; LAMPAINEN, E.; LAAKSO, M.; HARTIKAINEN, J. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. **American journal of kidney diseases**, v. 38, n. 6, p. 1208–1216, dez. 2001.

LYONS, L. A; BILLER, D. S.; ERDMAN, C. A; LIPINSKI, M. J.; YOUNG, A. E.; ROE, B. A; QIN, B.; GRAHN, R. A. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 10, p. 2548–2555, out. 2004.

LYONS, L. A. Feline genetics: clinical applications and genetic testing. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 203–212, nov. 2010.

LYONS, L. A. Genetic testing in domestic cats. **Molecular and Cellular Probes**, v. 26, n. 6, p. 224–30, dez. 2012.

MAGNABOSCO, C. **População domiciliada de cães e gatos em São Paulo: perfil obtido através de um inquérito domiciliar multicêntrico**. 2006. 98f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, SP.

MALIK, R. Genetic diseases of cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 2, p. 109–113, jun. 2001.

MALANDAIN, É., LITTLE, S.; CASSELEUX, G.; SHELTON, L.; PIBOT, P.; PARAGON, B.M. **Concepção e manutenção de um gatil**. In: Malandain, É., Little, S.; Casseleux, G.; Shelton, L.; Pibot, P.; Paragon, B.M. Guia prático de felinecultura. Paris: Royal Canin, cap.7, p. 287-313.

MARKOFF, A.; BOGDANOVA, N.; KNOP, M.; RÜFFER, C.; KENIS, H.; LUX, P.; REUTELINGSPERGER, C.; TODOROV, V.; DWORNICZAK, B.; HORST, J.; GERKE, V. Annexin A5 interacts with polycystin-1 and interferes with the polycystin-1 stimulated recruitment of E-cadherin into adherens junctions. **Journal of Molecular Biology**, v. 369, n. 4, p. 954–966, 15 jun. 2007.

MASYUK, T. V; MASYUK, A. I.; TORRES, V. E.; HARRIS, P. C.; LARUSSO, N. F. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. **Gastroenterology**, v. 132, n. 3, p. 1104–1116, mar. 2007.

MENOTTI-RAYMOND, M.; O'BRIEN, S.J. The domestic cat, *Felis catus*, as a model of hereditary and infectious disease. In: CONN, P. M. **Sourcebook of models for biomedical research**. Editor: CONN, P.M. USA. New York: Humana Press; 2008, pp 221-232.

MEYER-LINDENBERG, A.; WOHLSEIN, P.; TRAUTWEIN, G.; NOLTE, I. Urine protein analysis with the sodium-dodecyl-sulfate-polyacrylamide gel-electrophoresis (SDS-PAGE) in healthy cats and cats with kidney diseases. **Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A**, v. 44, n. 1, p. 39–54, mar. 1997.

MILLER, R. H.; LEHMKUHL, L. B.; SMEAK, D. D.; DIBARTOLA, S. P.; RADIN, J. Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 12, p. 1516–1525, dez. 1999.

MINKUS, G.; REUSCH, C.; HÖRAUF, A.; BREUER, W.; DARBÈS, J.; KRAFT, W.; HERMANN, W. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs — histopathology in comparison with clinical data. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, n. 9, p. 465–472, set. 1994.

MONROE, W. E.; DAVENPORT, D. J.; SAUNDERS, G. K. Twenty-four hour urinary protein loss in healthy cats and the urinary protein-creatinine ratio as an estimate. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 11, p. 1906–1909, nov. 1989.

MOY, G. W.; MENDOZA, L. M.; SCHULZ, J. R.; SWANSON, W. J.; GLABE, C. G.; VACQUIER, V. D. The sea urchin sperm receptor for egg jelly is a modular protein with extensive homology to the human polycystic kidney disease protein, PKD1. **The Journal of Cell Biology**, v. 133, n. 4, p. 809–817, maio 1996.

MÜLLER, D. W. H.; SZENTIKS, C. A.; WIBBELT, G. Polycystic kidney disease in adult Brazilian agoutis (*Dasyprocta leporina*). **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 4, p. 656–661, jul. 2009.

MURPHY, W. J.; SUN, S.; CHEN, Z.; YUHKI, N.; HIRSCHMANN, D.; MENOTTI-RAYMOND, M.; O'BRIEN, S. J. A radiation hybrid map of the cat genome: implications for comparative mapping. **Genome Research**, v. 10, n. 5, p. 691–702, maio 2000.

NAGAO, S.; KUGITA, M.; YOSHIHARA, D.; YAMAGUCHI, T.; MÜLLER, D. W. H.; SZENTIKS, C. A.; WIBBELT, G. Polycystic kidney disease in adult Brazilian agoutis (*Dasyprocta leporina*). **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 4, p. 656–661, jul. 2009.

NAGAO, S.; KUGITA, M.; YOSHIHARA, D.; YAMAGUCHI, T. Animal models for human polycystic kidney disease. **Experimental Animals**, v. 61, n. 5, p. 477–488, 2012.

NAGAO, S.; NISHII, K.; KATSUYAMA, M.; KURAHASHI, H.; MARUNOUCHI, T.; TAKAHASHI, H.; WALLACE, D. P. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 8, p. 2220–2227, ago. 2006.

NAULI, S. M.; ALENGHAT, F. J.; LUO, Y.; WILLIAMS, E.; VASSILEV, P.; LI, X.; ELIA, A. E. H.; LU, W.; BROWN, E. M.; QUINN, S. J.; INGBER, D. E.; ZHOU, J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. **Nature Genetics**, v. 33, n. 2, p. 129–137, fev. 2003.

NISHIO, S.; HATANO, M.; NAGATA, M.; HORIE, S.; KOIKE, T.; TOKUHISA, T.; MOCHIZUKI, T. Pkd1 regulates immortalized proliferation of renal tubular epithelial cells through p53 induction and JNK activation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 4, p. 910–918, abr. 2005.

NISHIO, S.; TIAN, X.; GALLAGHER, A. R.; YU, Z.; PATEL, V.; IGARASHI, P.; SOMLO, S. Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, n. 2, p. 295–302, fev. 2010.

NYLAND, G. T.; MATTOON, S. J. **Ultra-som diagnóstico em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2 ed. 2005. 357p.

O'BRIEN, K.; FONT-MONTGOMERY, E.; LUKOSE, L.; BRYANT, J.; PIWNICA-WORMS, K.; EDWARDS, H.; RINEY, L.; GARCIA, A.; DARYANANI, K.; CHOYKE, P.; MOHAN, P.; HELLER, T.; GAHL, W. A.; GUNAY-AYGUN, M. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in

autosomal dominant polycystic kidney disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, n. 1, p. 83–89, jan. 2012.

O'BRIEN, S. J.; JOHNSON, W.; DRISCOLL, C.; PONTIUS, J.; PECON-SLATTERY, J.; MENOTTI-RAYMOND, M. State of cat genomics. **Trends in Genetics**, v. 24, n. 6, p. 268–279, jun. 2008.

O'BRIEN, S. J.; MENOTTI-RAYMOND, M.; MURPHY, W. J.; YUHKI, N. The Feline Genome Project. **Annual Review of Genetics**, v. 36, p. 657–686, jan. 2002.

ONDANI, A.C.; CARVALHO, M.B; BRUM, A.M.; PEREIRA, M.L. Prevalência de doença renal policística em gatos domésticos da região de Jaboticabal – São Paulo – Brasil. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.15. n.2, p. 89-94, jul./dez. 2009.

ONUCHIC, L. F.; FURU, L.; NAGASAWA, Y.; HOU, X.; EGGERMANN, T.; REN, Z.; BERGMANN, C.; SENDEREK, J.; ESQUIVEL, E.; ZELTNER, R.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S.; MRUG, M.; SWEENEY, W.; AVNER, E. D.; ZERRES, K.; GUAY-WOODFORD, L. M.; SOMLO, S.; GERMINO, G. G. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. **American Journal of Human Genetics**, v. 70, n. 5, p. 1305–1317, 2002

ONUCHIC., L.F. **Bases moleculares das doenças renais policísticas autossômica recessiva e autossômica dominante**: da clonagem posicional à patogênese. Tese (Livre Docência). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo – SP. 168p., 2003.

OSBORNE, C. A.; CLINTON, C. W.; MORAN, H. C.; BAILIE, N. C. Comparison of qualitative and quantitative analyses of canine uroliths. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 317–323, mar. 1986.

OYAMA, M. A. Advances in echocardiography. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1083–1104, v, set. 2004.

PAEPE, D.; BAVEGEMS, V.; COMBES, A.; SAUNDERS, J. H.; DAMINET, S. Prospective evaluation of healthy Ragdoll cats for chronic kidney disease by routine laboratory parameters and ultrasonography. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 10, p. 849–857, out. 2013.

PAEPE, D.; SAUNDERS, J. H.; BAVEGEMS, V.; PAES, G.; PEELMAN, L. J.; MAKAY, C.; DAMINET, S. Screening of ragdoll cats for kidney disease: a retrospective evaluation. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 10, p. 572–577, out. 2012.

PALOU, J.; MONREAL, F.; CAPARRÓS, J.; MARTI, J.; CALERO, F.; BALLARÍN, J. Percutaneous drainage by multiple and bilateral puncture of infected renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 13, n. 6, p. 1606–1608, jun. 1998.

PAMPEL, K. E.; PAULMAN, A.; GREELEY, S. G. What is your diagnosis? Chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 11, p. 1679–1680, 1 jun. 2006.

PARNELL, S. C.; MAGENHEIMER, B. S.; MASER, R. L.; RANKIN, C. A.; SMINE, A.; OKAMOTO, T.; CALVET, J. P. The polycystic kidney disease-1 protein, polycystin-1, binds and activates heterotrimeric G-proteins in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 251, n. 2, p. 625–631, 20 out. 1998.

PATEL, P.; HORSFIELD, C.; COMPTON, F.; TAYLOR, J.; KOFFMAN, G.; OLSBURGH, J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 93, n. 5, p. 391–395, jul. 2011.

PATEL, V.; LI, L.; COBO-STARK, P.; SHAO, X.; SOMLO, S.; LIN, F.; IGARASHI, P. Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. **Human Molecular Genetics**, v. 17, n. 11, p. 1578–1590, 1 jun. 2008.

PAUL, B. M.; CONSUGAR, M. B.; RYAN LEE, M.; SUNDSBAK, J. L.; HEYER, C. M.; ROSSETTI, S.; KUBLY, V. J.; HOPP, K.; TORRES, V. E.; COTO, E.; CLEMENTI, M.; BOGDANOVA, N.; DE ALMEIDA, E.; BICHET, D. G.; HARRIS, P. C. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. **Kidney International**, v. 85, n. 2, p. 383–392, fev. 2014.

PEDERSEN, K. M.; PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J.; KOCH, J.; ERSBØLL, A. K. Increased mean arterial pressure and aldosterone-to-renin ratio in Persian cats with polycystic kidney disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 17, n. 1, p. 21–27, 2003.

PEI, Y.; WATNICK, T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 2, p. 140–152, 2010.

PIONTEK, K.; MENEZES, L. F.; GARCIA-GONZALEZ, M. A.; HUSO, D. L.; GERMINO, G. G. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. **Nature Medicine**, v. 13, n. 12, p. 1490–1495, dez. 2007.

PISITKUN, T.; SHEN, R.-F.; KNEPPER, M. A. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 36, p. 13368–13373, 7 set. 2004.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Ed.). **Textbook of veterinary internal medicine**. 6ed. St. Louis: Saunders, 2005, v.2, pp. 1756-1785.

POLZIN, D.J. Chronic kidney disease. In: Bartges J, Polzin DJ (Ed). **Nephrology and urology of small animals**. West Sussex, England: Wiley-Blackwell, 2011;433-471.

PONTIUS, J. U.; MULLIKIN, J. C.; SMITH, D. R.; LINDBLAD-TOH, K.; GNERRE, S.; CLAMP, M.; CHANG, J.; STEPHENS, R.; NEELAM, B.; VOLFOVSKY, N.; SCHÄFFER, A. A.; AGARWALA, R.; NARFSTRÖM, K.; MURPHY, W. J.; GIGER, U.; ROCA, A. L.; ANTUNES, A.; MENOTTI-RAYMOND, M.; YUHKI, N.; PECON-SLATTERY, J.; JOHNSON, W. E.; BOURQUE, G.; TESLER, G.; O'BRIEN, S. J. Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. **Genome Research**, v. 17, n. 11, p. 1675–1689, nov. 2007.

QI, X.-P.; DU, Z.-F.; MA, J.-M.; CHEN, X.-L.; ZHANG, Q.; FEI, J.; WEI, X.-M.; CHEN, D.; KE, H.-P.; LIU, X.-Z.; LI, F.; CHEN, Z.-G.; SU, Z.; JIN, H.-Y.; LIU, W.-T.; ZHAO, Y.; JIANG, H.-L.; LAN, Z.-Z.; LI, P.-F.; FANG, M.-Y.; DONG, W.; ZHANG, X.-N. Genetic diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease by targeted capture and next-generation sequencing: utility and limitations. **Gene**, v. 516, n. 1, p. 93–100, 1 mar. 2013.

QIAN, F.; BOLETTA, A.; BHUNIA, A. K.; XU, H.; LIU, L.; AHRABI, A. K.; WATNICK, T. J.; ZHOU, F.; GERMINO, G. G. Cleavage of polycystin-1 requires the receptor for egg jelly domain and is disrupted by human autosomal-dominant polycystic kidney disease 1-associated mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 26, p. 16981–16986, 24 dez. 2002.

QIAN, F.; GERMINO, F. J.; CAI, Y.; ZHANG, X.; SOMLO, S.; GERMINO, G. G. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. **Nature Genetics**, v. 16, n. 2, p. 179–183, jun. 1997.

QIAN, F.; WATNICK, T. J.; ONUCHIC, L. F.; GERMINO, G. G. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. **Cell**, v. 87, n. 6, p. 979–987, 13 dez. 1996.

QIAN, Q.; HARTMAN, R. P.; KING, B. F.; TORRES, V. E. Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 6, p. 1223–1227, nov. 2007.

RAH, H.; MAGGS, D. J.; LYONS, L. A. Lack of genetic association among coat colors, progressive retinal atrophy and polycystic kidney disease in Persian cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 5, p. 357–360, out. 2006.

REICHLE, J. K.; DIBARTOLA, S. P.; LÉVEILLÉ, R. Renal ultrasonographic and computed tomographic appearance, volume, and function of cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 43, n. 4, p. 368–373, 2002.

ROSSETTI, S.; BURTON, S.; STRMECKI, L.; POND, G. R.; SAN MILLÁN, J. L.; ZERRES, K.; BARRATT, T. M.; OZEN, S.; TORRES, V. E.; BERGSTALH, E. J.; WINEARLS, C. G.; HARRIS, P. C. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 5, p. 1230–1237, maio 2002.

ROSSETTI, S.; CONSUGAR, M. B.; CHAPMAN, A. B.; TORRES, V. E.; GUAY-WOODFORD, L. M.; GRANTHAM, J. J.; BENNETT, W. M.; MEYERS, C. M.; WALKER, D. L.; BAE, K.; ZHANG, Q. J.; THOMPSON, P. A.; MILLER, J. P.; HARRIS, P. C. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 7, p. 2143–2160, jul. 2007.

ROSSETTI, S.; HARRIS, P. C. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 5, p. 1374–1380, maio 2007.

RUBIN, S.I. Chronic renal failure and its management and nephroloithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.27, n.6, p.1331-1354, 1997.

RUGGENENTI, P.; REMUZZI, A.; ONDEI, P.; FASOLINI, G.; ANTIGA, L.; ENE-IORDACHE, B.; REMUZZI, G.; EPSTEIN, F. H.. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. **Kidney International**, v. 68, n. 1, p. 206–216, jul. 2005.

SAVARY, K. C.; PRICE, G. S.; VADEN, S. L. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 2, p. 184–189, 2000.

SCHEFFERS, M. S.; VAN DER BENT, P.; PRINS, F.; SPRUIT, L.; BREUNING, M. H.; LITVINOV, S. V.; DE HEER, E.; PETERS, D. J. Polycystin-1, the product of the polycystic kidney disease 1 gene, co-localizes with desmosomes in MDCK cells. **Human Molecular Genetics**, v. 9, n. 18, p. 2743–2750, 1 nov. 2000.

SCHERDING, R.G. **The cats: diseases and clinical management**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 1719-1721, 1994.

SERRA, A. L.; POSTER, D.; KISTLER, A. D.; KRAUER, F.; RAINA, S.; YOUNG, J.; RENTSCH, K. M.; SPANAUS, K. S.; SENN, O.; KRISTANTO, P.; SCHEFFEL, H.; WEISHAUP, D.; WÜTHRICH, R. P. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 9, p. 820–829, 26 ago. 2010.

SHILLINGFORD, J. M.; MURCIA, N. S.; LARSON, C. H.; LOW, S. H.; HEDGEPEETH, R.; BROWN, N.; FLASK, C. A.; NOVICK, A. C.; GOLDFARB, D. A.; KRAMER-ZUCKER, A.; WALZ, G.; PIONTEK, K. B.; GERMINO, G. G.; WEIMBS, T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 14, p. 5466–5471, 4 abr. 2006.

SKRODZKI, M.; KATTINGER, P.; TRAUTVETTER, E. Polyzystische Veränderungen in Leber, Niere, Pankreas und Bronchialdrüsen bei einer Perserkatze. **Kleintierpraxis**, v.37, p.599-560, 1992.

SON, A.; DHIRAPONG, A.; DOSEV, D. K.; KENNEDY, I. M.; WEISS, R. H.; HRISTOVA, K. R. Rapid and quantitative DNA analysis of genetic mutations for polycystic kidney disease (PKD) using magnetic/luminescent nanoparticles. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 390, n. 7, p. 1829–1835, abr. 2008.

SØRENSEN, S. S.; GLUD, T. K.; SØRENSEN, P. J.; AMDISEN, A.; PEDERSEN, E. B. Change in renal tubular sodium and water handling during progression of polycystic kidney disease: relationship to atrial natriuretic peptide. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 5, n. 4, p. 247–257, jan. 1990.

STEBBINS, K. E. Polycystic disease of the kidney and liver in an adult Persian cat. **Journal of Comparative Pathology**, v. 100, n. 3, p. 327–330, abr. 1989.

STREETS, A. J.; NEWBY, L. J.; O'HARE, M. J.; BUKANOV, N. O.; IBRAGHIMOV-BESKROVNAYA, O.; ONG, A. C. M. Functional analysis of PKD1 transgenic lines reveals a direct role for polycystin-1 in mediating cell-cell adhesion. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 7, p. 1804–1815, jul. 2003.

STREETS, A. J.; WAGNER, B. E.; HARRIS, P. C.; WARD, C. J.; ONG, A. C. M. Homophilic and heterophilic polycystin 1 interactions regulate E-cadherin recruitment and junction assembly in MDCK cells. **Journal of Cell Science**, v. 122, n. Pt 9, p. 1410–1417, 1 maio 2009.

SYME, H. M.; MARKWELL, P. J.; PFEIFFER, D.; ELLIOTT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 528–35, 20AD.

TAKAKURA, A.; CONTRINO, L.; BECK, A. W.; ZHOU, J. Pkd1 inactivation induced in adulthood produces focal cystic disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 12, p. 2351–2363, dez. 2008.

TAN, A. Y.; MICHAEL, A.; LIU, G.; ELEMENTO, O.; BLUMENFELD, J.; DONAHUE, S.; PARKER, T.; LEVINE, D.; RENNERT, H. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 16, n. 2, p. 216–228, mar. 2014.

TEIXEIRA, M.A.C. **Análise da prevalência da doença do rim policístico (PKD) em felinos da raça persa e assemelhados no Sul do Brasil**. 2007. 47f. Dissertação (Genética e Toxicologia Aplicada) – Universidade Luterana do Brasil – Canoas, RS – Brasil.

THONG, K. M.; ONG, A. C. M. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. **Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 106, n. 7, p. 639–646, jul. 2013.

TILLEY, L.P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3 ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992. 485p.

TOMITA, T.; MILLARD, D. M. C-cell hyperplasia in secondary hyperparathyroidism. **Histopathology**, v. 21, n. 5, p. 469–474, nov. 1992.

TORRES, V. E.; CHAPMAN, A. B.; PERRONE, R. D.; BAE, K. T.; ABEBE, K. Z.; BOST, J. E.; MISKULIN, D. C.; STEINMAN, T. I.; BRAUN, W. E.; WINKLHOFER, F. T.; HOGAN, M. C.; OSKOUI, F. R.; KELLEHER, C.; MASOUMI, A.; GLOCKNER, J.; HALIN, N. J.; MARTIN, D. R.; REMER, E.; PATEL, N.; PEDROSA, I.; WETZEL, L. H.; THOMPSON, P. A.; MILLER, J. P.; MEYERS, C. M.; SCHRIER, R. W. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. **Kidney International**, v. 81, n. 6, p. 577–585, mar. 2012.

TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 1, p. 17–31, jan. 2007.

TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 1, p. 18–32, jan. 2014.

TORRES, V. E.; SWEENEY, W. E.; WANG, X.; QIAN, Q.; HARRIS, P. C.; FROST, P.; AVNER, E. D.. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. **Kidney International**, v. 66, n. 5, p. 1766–1773, nov. 2004.

TORRES, V. E.; WILSON, D. M.; HATTERY, R. R.; SEGURA, J. W. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 22, n. 4, p. 513–519, out. 1993.

USRDS - UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. **Annual Data Report: Atlas of End- Stage Renal Disease in the United States**. Bethesda, 2003.

VIEIRA, O.A.G. **Patologia comparada das hepatopatias e nefropatias em cetáceos do Brasil**. 2012. 137f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, SP.

VOLTA, A.; MANFREDI, S.; GNUDI, G.; GELATI, A.; BERTONI, G. Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 138–140, fev. 2010.

VOUK, K.; STRMECKI, L.; STEKROVA, J.; REITEROVA, J.; BIDOVEC, M.; HUDLER, P.; KENIG, A.; JEREB, S.; ZUPANIC-PAJNIC, I.; BALAZIC, J.; HAARPAINTNER, G.; LESKOVAR, B.; ADAMLJE, A.; SKOFLIC, A.; DOVC, R.; HOJS, R.; KOMEL, R. PKD1 and PKD2 mutations in Slovenian families with autosomal dominant polycystic kidney disease. **BMC Medical Genetics**, v. 7, p. 6, jan. 2006.

WAHL, P. R.; LE HIR, M.; VOGETSEDER, A.; ARCARO, A.; STARKE, A.; WAECKERLE-MEN, Y.; SERRA, A. L.; WUTHRICH, R. Mitotic activation of Akt signalling pathway in Han:SPRD rats with polycystic kidney disease. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 12, n. 4, p. 357–63, ago. 2007.

WALTER, P. A.; JOHNSTON, G. R.; FEENEY, D. A.; O'BRIEN, T. D. Applications of ultrasonography in the diagnosis of parenchymal kidney disease in cats: 24 cases (1981–1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 1, p. 92–98, 1 jan. 1988.

WALZ, G.; BUDDE, K.; MANNAA, M.; NÜRNBERGER, J.; WANNER, C.; SOMMERER, C.; KUNZENDORF, U.; BANAS, B.; HÖRL, W. H.; OBERMÜLLER, N.; ARNS, W.; PAVENSTÄDT, H.; GAEDEKE, J.; BÜCHERT, M.; MAY, C.; GSCHAIÐMEIER, H.; KRAMER, S.; ECKARDT, K.-U. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 9, p. 830–840, 26 ago. 2010.

WARD, C. J.; HOGAN, M. C.; ROSSETTI, S.; WALKER, D.; SNEDDON, T.; WANG, X.; KUBLY, V.; CUNNINGHAM, J. M.; BACALLAO, R.; ISHIBASHI, M.; MILLINER, D. S.; TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. **Nature Genetics**, v. 30, n. 3, p. 259–269, 2002.

WATNICK, T. J.; TORRES, V. E.; GANDOLPH, M. A.; QIAN, F.; ONUCHIC, L. F.; KLINGER, K. W.; LANDES, G.; GERMINO, G. G. Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Molecular Cell**, v. 2, n. 2, p. 247–251, ago. 1998.

WHITE, J. D.; MALIK, R.; NORRIS, J. M. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? **Veterinary journal**, v. 190, n. 3, p. 317–322, dez. 2011.

WILLS, S. J.; BARRETT, E. L.; BARR, F. J.; BRADLEY, K. J.; HELPS, C. R.; CANNON, M. J.; GRUFFYDD-JONES, T. J. Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 12, p. 993–996, dez. 2009.

WITHAM A., CHOU, C.Y., HARTMAN, A., MUNDAY, J.S., FRENCH, A.F., HILL, K.E. Congenital hepatic fibrosis with polycystic kidney disease in a Persian cat from New Zealand. **Australian Veterinary Practitioner**, v.41, n.1, p.124-127, 2011.

WINAND, N. J.; EDWARDS, M.; PRADHAN, D.; BERIAN, C. A.; COOPER, B. J. Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 4, n. 5-6, p. 433–45, jun. 1977.

YAMAGUCHI, T.; WALLACE, D. P.; MAGENHEIMER, B. S.; HEMPSON, S. J.; GRANTHAM, J. J.; CALVET, J. P. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 39, p. 40419–40430, 24 set. 2004.

YANG, B.; SONAWANE, N. D.; ZHAO, D.; SOMLO, S.; VERKMAN, A. S. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 7, p. 1300–1310, jul. 2008.

YEAGER, A. E.; ANDERSON, W. I. Study of association between histologic features and echogenicity of architecturally normal cat kidneys. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 6, p. 860–863, jun. 1989.

YODER, B. K. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 5, p. 1381–1388, maio 2007.

YODER, B. K.; HOU, X.; GUAY-WOODFORD, L. M. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 10, p. 2508–2516, out. 2002.

YOGALINGAM, G.; LITJENS, T.; BIELICKI, J.; CRAWLEY, A. C.; MULLER, V.; ANSON, D. S.; HOPWOOD, J. J. Feline mucopolysaccharidosis type VI. Characterization of recombinant N-acetylgalactosamine 4-sulfatase and identification of a mutation causing the disease. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 44, p. 27259–27265, 1 nov. 1996.

YOO, D. J.; AGODOA, L.; YUAN, C. M.; ABBOTT, K. C.; NEE, R. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 39, jan. 2014.

YOUNG, A. E.; BILLER, D. S.; HERRGESELL, E. J.; ROBERTS, H. R.; LYONS, L. A. Feline polycystic kidney disease is linked to the PKD1 region. **Mammalian Genome**, v. 16, n. 1, p. 59–65, jan. 2005.

YU, S.; HACKMANN, K.; GAO, J.; GAO, J.; HE, X.; PIONTEK, K.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M. A.; GARCÍA GONZÁLEZ, M. A.; MENEZES, L. F.; XU, H.; GERMINO, G. G.; ZUO, J.; QIAN, F. Essential role of cleavage of Polycystin-1 at G protein-coupled receptor proteolytic site for kidney tubular structure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 47, p. 18688–18693, 20 nov. 2007.

ZERRES, K.; MÜCHER, G.; BECKER, J.; STEINKAMM, C.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S.; HEIKKILÄ, P.; RAPOLA, J.; SALONEN, R.; GERMINO, G. G.; ONUCHIC, L.; SOMLO, S.; AVNER, E. D.; HARMAN, L. A.; STOCKWIN, J. M.; GUAY-WOODFORD, L. M. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. **American Journal of Medical Genetics**, v. 76, n. 2, p. 137–144, 5 mar. 1998a.

ZERRES, K.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S.; STEINKAMM, C.; BECKER, J.; MÜCHER, G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. **Journal of Molecular Medicine**, v. 76, n. 5, p. 303–309, abr. 1998b.

ANEXO A – Modelo de informe público para chamada públicaa participação no projeto de Pesquisa – São Paulo – 2014.

Foto: Bruno de Viegas C&G

ficam no ambiente. O Protetor Pet da Ourofino é um ectoparasiticida com molécula exclusiva no Brasil. O produto possui uma versão própria para os gatos. De uso tópico, o Protetor Pet distribui-se pela gordura da pele matando as pulgas por simples contato, antes que ocorra picada, eliminando em até 24 horas, 100% deste parasita no animal. Informações pelo site ourofino.com

Comunicado público

A Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP, São Paulo/SP) está desenvolvendo um projeto de pesquisa para estudo da doença renal policística (DRP) em gatos da raça Persa e Mestiços. Em uma primeira etapa, precisamos conhecer qual a real distribuição da mutação que causa esta doença nos gatos criados no Brasil. Assim, o primeiro passo será a realização do teste genético para detecção da mutação causadora desta doença

nos felinos e análise da prevalência da DRP nos animais criados no País.

Para que isso seja possível, precisamos da colaboração dos médicos veterinários, proprietários e criadores de gatos da raça Persa e Mestiços que tenham interesse em participar deste estudo pioneiro em território nacional. O teste genético será realizado a partir de células da boca coletadas pelo próprio proprietário através de uma escova, com pouco estresse e risco mínimo para o

animal. Posteriormente, estas amostras serão enviadas pelo correio para a faculdade de veterinária da USP para o teste genético. Os resultados serão enviados diretamente aos proprietários/veterinários participantes do estudo e os dados serão protegidos por um termo de confidencialidade, garantido que os resultados não serão divulgados nominalmente. O projeto foi aprovado pela Comissão de Bioética Animal da FMVZ da USP e não haverá nenhum custo para os participantes. Interessados em participar ou para mais informações, entre em contato pelo endereço eletrônico projeto.felinas@googlegroups.com

APÊNDICE A – Informações sobre o projeto para os proprietários – São Paulo – 2014.

Aos Proprietários,

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar em uma pesquisa, desenvolvida em parceria pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia e Faculdade de Medicina, ambas da Universidade de São Paulo, que tem como finalidade a análise e detecção da mutação para a doença renal policística (PKD) autossômica dominante através de métodos moleculares em felinos da raça Persa e mestiços de Persa.

Para tanto, pedimos por gentileza a coleta de células bucais pela técnica de swab oral para extração do material genético. Primeiramente, pedimos a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e assinatura do mesmo caso concorde com os termos.

O método de coleta está minuciosamente explicado na *Guia de Instrução de coleta para exame de PKD*. O preenchimento do *Formulário de Requisição de exame* deve ser feito individualmente, ou seja, a cada animal coletado.

Por fim, as amostras coletadas e embrulhadas no envelope-bolha, juntamente com 1 (um) *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* e os *Formulários de Requisição de Exame de PKD individuais*, devem ser enviadas prontamente pelo correio ao endereço:

Prof. Dr. Bruno Cogliati
Departamento de Patologia
Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
CEP: 05508-270 - Cidade Universitária - São Paulo – SP

Qualquer dúvida, favor entrar em contato conosco pelos telefones (11) 3091-1200 / (11) 9-9514-0372 ou pelo e-mail jumariotti.vet@gmail.com.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Bruno Cogliati
M.V. Mestranda Juliana Mariotti Guerra

TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto:

Doença Renal Policística em Felinos da Raça Persa: Análise Mutacional no Gene *Pkd1* e Correlação com Manifestações Fenotípicas Renais e Extra-Renais

Pesquisador responsável:

MV. Juliana Mariotti Guerra

Departamento de Patologia Animal - FMVZ/USP - (11) 9514-0372

Pesquisador orientador:

Prof. Dr. Bruno Cogliati

Departamento de Patologia Animal - FMVZ/USP - (11) 3091-1200

Pesquisadores colaboradores:

Prof. Titular Luiz Fernando Onuchic, Dra. Ana Paula Bastos, Prof. Titular Maria Helena M. A. Larsson, MV. Msc. Arine Pellegrino e Prof. Msc. Alexandre Gonçalves Teixeira.

Pelo presente Termo, todos os pesquisadores envolvidos no projeto supracitado, do Departamento de Clínica Médica e do Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, são obrigados a manter o mais absoluto sigilo com relação a toda e qualquer informação a que tiver acesso sobre o desenvolvimento desse projeto de pesquisa. Para tanto, declara e se compromete:

a) a manter sigilo, tanto escrito como verbal, ou, por qualquer outra forma, de todos os dados, informações científicas e técnicas e, sobre todos os materiais obtidos e os locais de obtenção dos mesmos.

b) a não revelar, reproduzir, utilizar ou dar conhecimento, em hipótese alguma, a terceiros, de dados, informações científicas, materiais obtidos ou locais de obtenção;

O presente Termo tem natureza irrevogável e irretratável, e o seu não cumprimento acarretará todos os efeitos de ordem penal, civil e administrativa contra seus transgressores. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMVZ-USP em 05/12/2011, com o número de protocolo 2496/2011.

São Paulo, de de 20.....

.....
MV. Juliana Mariotti Guerra (CRMV-SP: 24.865)

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – São Paulo – 2014.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. QUANTIDADE DE ANIMAIS:.....ESPÉCIE:.....RAÇA:.....
- SEXO:..... IDADE:

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DA PESQUISA

Doença Renal Policística em Felinos da Raça Persa: Análise Mutacional no Gene *Pkd1* e Correlação com Manifestações Fenotípicas Renais e Extra-Renais.

PESQUISADOR: **M.V. Juliana Mariotti Guerra** CARGO/FUNÇÃO: **Mestranda.**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **CRMV/SP 24.865**

4. Departamento: **Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP**
5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

6. NOME DOS DEMAIS PARTICIPANTES: **Prof. Dr. Bruno Cogliati, Prof. Titular Luiz Fernando Onuchic, Dra. Ana Paula Bastos, Prof. Titular Maria Helena M. A. Larsson, MV. Msc. Arine Pellegrino e Prof. Msc. Alexandre Gonçalves Teixeira.**

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Natureza da pesquisa:** *o Sr.(a.) está sendo convidada (o) a autorizar a participação de seu(s) animal(is) nesta pesquisa que tem como finalidade a análise da doença renal policística felina através de métodos moleculares.*
- Identificação do(s) animal(is):** *participaram do experimento animais acima de 2 semanas de idade, machos ou fêmeas, da espécie felina e da raça persa e mestiços de persa.*
- Envolvimento na pesquisa:** *ao participar deste estudo o Sr.(a.) permitirá a coleta de material biológico (swab bucal) para realização de testes genéticos. O Sr.(a.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o seu*

animal. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto

4. **Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Princípios Éticos na Experimentação Animal segundo o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), Lei Federal 11794, de 08 de outubro de 2008 e à Lei Estadual 11977, de 25 de agosto de 2008. Os animais serão submetidos a mínimo desconforto, apenas o necessário para contenção física, coleta do material biológico e exames ultrassonográficos.
5. **Confidencialidade:** As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário/estabelecimento quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário/estabelecimento. Os dados obtidos serão utilizados para finalidade de pesquisa, com a aprovação da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP em 05/12/2011, com o número de protocolo 2496/2011.
6. **Benefícios:** esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a prevalência da doença policística renal no gatos da raça Persa criados no Estado de São Paulo, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar no controle e prevenção dessa enfermidade no plantel. Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados individuais (laudos de cada animal) aos proprietários/responsáveis, mantendo o sigilo e confidencialidade entre os participantes. No entanto, a participação neste projeto de pesquisa não configura, em hipótese alguma, atendimento ou acompanhamento clínico e/ou cirúrgicos dos animais envolvidos no estudo ou dos demais animais do proprietário/responsável.
7. **Pagamento:** o Sr. (Sra.) não terá despesa para apenas com o envio das amostras pelo correio. Os exames moleculares serão realizados sem custos. Nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Consentimento Livre e Esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com a **M.V. Juliana Mariotti Guerra** sobre a minha decisão em incluir meu(s) animal(is) nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados em meu(s) animal(is), seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu(s) animal(is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido

Assinatura do proprietário: _____ Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu(s) animal(is) neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo: _____ Data ____/____/____

TELEFONES PARA CONTATO:

INSTRUÇÕES PARA COLETA DE AMOSTRAS PARA EXAME MOLECULAR PARA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA (PKD) AUTOSSÔMICA DOMINANTE FELINA

Objetivo: este guia tem como finalidade explicar a coleta de amostra de células bucais por *swab* estéril em felinos para realização de teste genético para doença renal autossômica dominante.

ATENÇÃO:

- A coleta deve ser realizada no animal com a boca vazia. Caso, ele tenha sido alimentado, esperar 1 hora para coleta das amostras. Sugere-se realizar o procedimento antes do jejum matinal do animal.
- Filhotes podem ser testados a partir da 2ª semana de idade, mas devem ser separados da mãe de 30-60 minutos antes do procedimento. Depois podem continuar com a rotina normalmente.
- Um bastão de plástico com uma escova em uma das extremidades (*swab*) é usado para coleta de amostra. **NUNCA TOQUE NA EXTREMIDADE COM A ESCOVA**, somente na extremidade oposta de plástico.

PROCEDIMENTO:

(1) Abra o *swab* oral estéril pela extremidade oposta a da escova.

(2) Insira a ponta em escova na boca do gato entre a bochecha e a gengiva.

(3) Faça movimentos rotatórios durante pelo menos 15 segundos na boca do animal para coletar as células. Retire a haste da boca do gato.

(4) Abra o tubo de plástico transparente e coloque a extremidade com a escova em seu interior. Com o auxílio de uma tesoura, corte o restante da haste de plástico sobressalente.

(5) Feche o tubo plástico.

(6) Identifique o tubo na parte externa com o nome do animal.

Atenção: O teste é feito em DNA extraído de células da bochecha, e não em saliva. A falta de coleta de material celular adequada no *swab* irá resultar em uma amostra não-diagnóstica. O teste genético identifica se uma amostra é não diagnóstica, em tais casos, a amostragem de repetição será necessária.

(7) Coloque os tubos plásticos com os *swabs* coletados dentro do envelope de plástico-bolha encaminhado e feche-o com fita adesiva.

(8) Preencha a *Ficha de Requisição de Exame de PCR para doença renal policística autossômica felina*, **individualmente para cada animal**.

(8) Preencha o *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*, e assine na parte de trás. O termo é **único por coleta**.

(9) Envie no envelope pardo: envelope de plástico-bolha com os tubos de plásticos e a escova em seu interior, as *fichas de requisição de exame de PCR para doença renal policística autossômica felina* individuais e o *termo de consentimento livre e esclarecido* único pelo correio (tipo de postagem opcional) para o seguinte endereço:

Prof. Dr. Bruno Cogliati
Departamento de Patologia
Laboratório de Patologia Morfológica e Molecular
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87.
CEP: 05508-270 - Cidade Universitária - São Paulo - SP

As amostras devem ser enviadas o quanto antes para evitar a degradação do material genético. Não se recomenda o envio de amostras coletadas há mais de 6 horas. O custo da postagem é de responsabilidade do proprietário. Por se tratar de um projeto de pesquisa, os resultados serão enviados apenas ao proprietário responsável após 2-3 (dois-três) meses do recebimento das amostras enviadas pelo correio.

Qualquer dúvida, entrar em contato pelos telefones:

O *Termo de Confidencialidade* é de posse do proprietário e garante a segurança das informações enviadas.

REFERÊNCIAS

- August, J. R. Medicina Interna de Felinos. 6 ed. 2011. Editora Elsevier.
- http://www.langfordvets.co.uk/lab_pkdsampling.htm

APÊNDICE E– Arrolamentos dos animais participantes com dados de raça, idade (meses), sexo e resultado do teste genético – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Raça	Idade (meses)	Sexo	Resultado do teste genético
1	Persa	18	Fêmea	Positivo
2	Persa	18	Macho	Positivo
3	Persa	120	Fêmea	Positivo
4	Persa	72	Fêmea	Positivo
5	Persa	72	Macho	Positivo
6	Persa	138	Fêmea	Positivo
7	Persa	123	Fêmea	Positivo
8	Persa	162	Fêmea	Positivo
9	Persa	99	Fêmea	Positivo
10	Persa	11	Fêmea	Positivo
11	Persa	144	Macho	Positivo
12	Persa	84	Fêmea	Positivo
13	Persa	56	Fêmea	Negativo
14	Persa	139	Macho	Negativo
15	Persa	12	Fêmea	Negativo
16	Persa	24	Fêmea	Negativo
17	Persa	36	Fêmea	Negativo
18	Persa	36	Fêmea	Negativo
19	Persa	24	Fêmea	Negativo
20	Persa	6	Fêmea	Negativo
21	Persa	8	Fêmea	Negativo
22	Persa	8	Fêmea	Negativo
23	Persa	48	Macho	Negativo
24	Persa	48	Macho	Negativo
25	Persa	36	Macho	Negativo
26	Persa	12	Macho	Negativo
27	Persa	10	Macho	Negativo
28	Persa	8	Macho	Negativo
29	Persa	24	Fêmea	Negativo
30	Persa	12	Macho	Negativo
31	Persa	24	Fêmea	Negativo
32	Persa	18	Fêmea	Negativo
33	Persa	5	Fêmea	Negativo
34	Persa	17	Fêmea	Negativo
35	Persa	12	Fêmea	Negativo
36	Persa	11	Fêmea	Negativo
37	Persa	19	Fêmea	Negativo
38	Persa	14	Macho	Negativo
39	Persa	31	Macho	Negativo
40	Persa	60	Fêmea	Negativo

No.	Raça	Idade (meses)	Sexo	Resultado do teste genético
43	Persa	7	Fêmea	Negativo
44	Persa	120	Macho	Negativo
45	Persa	84	Macho	Negativo
46	Persa	36	Fêmea	Negativo
47	Persa	96	Macho	Negativo
48	Persa	60	Macho	Negativo
49	Persa	15	Fêmea	Negativo
50	Persa	28	Macho	Negativo
51	Persa	84	Macho	Negativo
52	Persa	22	Fêmea	Negativo
53	Persa	46	Macho	Negativo
54	Persa	48	Macho	Negativo
55	Persa	24	Fêmea	Negativo
56	Persa	36	Fêmea	Negativo
57	Persa	12	Fêmea	Negativo
58	Persa	5	Fêmea	Negativo
59	Persa	36	Fêmea	Negativo
60	Persa	24	Fêmea	Negativo
61	Persa	36	Fêmea	Negativo
62	Persa	48	Macho	Negativo
63	Persa	48	Fêmea	Negativo
64	Persa	24	Fêmea	Negativo
65	Persa	24	Fêmea	Negativo
66	Persa	24	Fêmea	Negativo
67	Persa	48	Fêmea	Negativo
68	Persa	36	Macho	Negativo
69	Persa	24	Macho	Negativo
70	Persa	48	Macho	Negativo
71	Persa	36	Fêmea	Negativo
72	Persa	18	Macho	Negativo
73	Persa	5	Fêmea	Negativo
74	Persa	11	Fêmea	Negativo
75	Persa	30	Macho	Negativo
76	Persa	48	Macho	Negativo
77	Persa	120	Fêmea	Negativo
78	Persa	50	Fêmea	Negativo
79	Persa	56	Macho	Negativo
80	Persa	72	Macho	Negativo
81	Persa	168	Macho	Negativo
82	Persa	102	Fêmea	Negativo

(continuação)

41	Persa	10	Fêmea	Negativo
42	Persa	10	Fêmea	Negativo
85	Persa	124	Fêmea	Positivo
86	Persa	10	Macho	Positivo
87	Persa	84	Fêmea	Negativo
88	Persa	72	Macho	Negativo
89	Persa	60	Macho	Negativo
90	Persa	5	Macho	Negativo
91	Persa	12	Macho	Negativo
92	Persa	5	Fêmea	Negativo
93	Persa	36	Fêmea	Negativo
94	Persa	48	Fêmea	Negativo
95	Persa	108	Fêmea	Negativo
96	Persa	12	Macho	Negativo
97	Persa	96	Macho	Negativo
98	Persa	72	Fêmea	Negativo
99	Persa	36	Fêmea	Negativo
100	Persa	NI	Macho	Negativo
101	Persa	48	Macho	Negativo
102	Persa	84	Fêmea	Negativo
103	Persa	72	Fêmea	Negativo
104	exótica	48	Fêmea	Negativo
105	Persa	96	Macho	Negativo
106	Persa	48	Fêmea	Negativo
107	Persa	60	Fêmea	Negativo
108	exótica	36	Fêmea	Negativo
109	exótica	60	Fêmea	Negativo
110	Persa	60	Fêmea	Negativo
111	exótica	48	Fêmea	Negativo
112	Persa	48	Macho	Negativo
113	Persa	60	Macho	Negativo
114	Persa	96	Fêmea	Negativo
115	Persa	53	Fêmea	Negativo
116	Persa	51	Fêmea	Negativo
117	Persa	44	Macho	Negativo
118	Persa	27	Fêmea	Negativo
119	Persa	NI	Fêmea	Negativo
120	Persa	96	Fêmea	Negativo
121	Persa	53	Macho	Negativo
122	Persa	4	Fêmea	Negativo
123	Persa	4	Fêmea	Negativo
124	Persa	63	Macho	Negativo
125	Persa	42	Fêmea	Negativo
126	Persa	60	Macho	Negativo

83	Persa	88	Macho	Positivo
84	Persa	26	Macho	Positivo
129	Persa	3	Fêmea	Negativo
130	Persa	24	Fêmea	Negativo
131	Persa	60	Fêmea	Negativo
132	Persa	12	Macho	Negativo
133	Persa	48	Fêmea	Negativo
134	Persa	24	Macho	Negativo
135	Persa	5	Fêmea	Negativo
136	Persa	36	Macho	Negativo
137	Persa	5	Fêmea	Negativo
138	Persa	72	Fêmea	Negativo
139	Persa	137	Fêmea	Negativo
140	Persa	48	Macho	Negativo
141	Persa	102	Macho	Negativo
142	Persa	17	Fêmea	Negativo
143	Persa	108	Fêmea	Negativo
144	Persa	17	Macho	Negativo
145	Persa	132	Fêmea	Negativo
146	Persa	60	Macho	Negativo
147	Persa	36	Macho	Negativo
148	Persa	2	Fêmea	Negativo
149	Persa	31	Fêmea	Negativo
150	Persa	54	Fêmea	Negativo
151	Persa	31	Fêmea	Negativo
152	Persa	17	Fêmea	Negativo
153	Persa	78	Fêmea	Negativo
154	Persa	36	Macho	Negativo
155	Persa	43	Fêmea	Negativo
156	Persa	2	Fêmea	Negativo
157	Persa	33	Macho	Negativo
158	Persa	60	Macho	Negativo
159	Persa	29	Fêmea	Negativo
160	Persa	19	Macho	Negativo
161	Exótica	36	Fêmea	Negativo
162	Exótica	64	Macho	Negativo
163	Persa	17	Fêmea	Negativo
164	Persa	49	Macho	Negativo
165	Persa	2	Fêmea	Negativo
166	Persa	49	Fêmea	Negativo
167	Persa	7	Macho	Negativo
168	Persa	24	Macho	Negativo
169	Persa	60	Fêmea	Negativo
170	Persa	72	Macho	Negativo

(conclusão)

127	Persa	24	Fêmea	Negativo
128	Persa	24	Fêmea	Negativo
173	Persa	4	Fêmea	Negativo
174	Persa	48	Fêmea	Negativo
175	Persa	144	Macho	Negativo
176	Persa	12	Fêmea	Negativo
177	Persa	60	Fêmea	Negativo
178	Persa	48	Macho	Negativo
179	Persa	24	Fêmea	Negativo
180	Persa	72	Macho	Negativo
181	Persa	60	Fêmea	Negativo
182	Persa	12	Fêmea	Negativo
183	Persa	36	Macho	Negativo
184	Exótica	60	Fêmea	Negativo
185	Persa	36	fêmea	Negativo
186	Persa	66	Fêmea	Negativo
187	Persa	32	Macho	Negativo
Mestiço				
188	Persa	145	fêmea	Negativo
189	Persa	32	Fêmea	Negativo
190	Persa	36	Macho	Negativo
191	Persa	24	Macho	Negativo
192	Persa	12	Fêmea	Negativo
193	Persa	48	Fêmea	Negativo
194	Persa	6	Fêmea	Negativo
195	Persa	36	Fêmea	Negativo
196	Persa	24	Fêmea	Negativo
197	Persa	60	Fêmea	Negativo
198	Persa	72	Fêmea	Negativo
199	Persa	60	Macho	Negativo
200	Exotic	120	fêmea	Negativo
201	Exotic	108	Fêmea	Negativo
202	Persa	84	Macho	Negativo
203	Persa	33	Fêmea	Negativo
204	Persa	84	Fêmea	Negativo
205	Persa	67	Macho	Negativo
206	Persa	46	Fêmea	Negativo
207	Persa	52	Fêmea	Negativo
208	Persa	21	Fêmea	Negativo
209	Persa	68	Macho	Negativo
210	Persa	69	Macho	Negativo
211	Persa	48	Macho	Negativo
212	Persa	59	Fêmea	Negativo

171	Persa	12	Macho	Negativo
172	Persa	NI	Macho	Negativo
213	Persa	69	Fêmea	Negativo
214	Persa	34	Fêmea	Negativo
215	Persa	6	Fêmea	Negativo
216	Persa	9	Fêmea	Negativo
217	Persa	47	Fêmea	Negativo
218	Persa	59	Macho	Negativo
219	Persa	83	Fêmea	Negativo
220	Persa	6	Fêmea	Negativo
221	Persa	9	Macho	Negativo
222	Persa	57	Macho	Negativo
223	Persa	34	Fêmea	Negativo
224	Persa	9	Macho	Negativo
225	Persa	36	Fêmea	Negativo
226	Persa	36	Macho	Negativo
227	Persa	68	Fêmea	Negativo
228	Persa	7	Fêmea	Negativo
229	Persa	6	Macho	Negativo
230	Persa	19	Fêmea	Negativo
231	Persa	58	Macho	Negativo
232	Persa	60	Macho	Negativo
233	Exótica	8	Fêmea	Negativo
234	Persa	7	Fêmea	Negativo
235	Persa	9	Fêmea	Negativo
236	Persa	17	Fêmea	Negativo
237	Persa	13	Macho	Negativo
238	Persa	21	Fêmea	Negativo
239	Persa	8	Fêmea	Negativo
240	Persa	72	Macho	Negativo
241	Persa	72	Macho	Negativo
242	Persa	60	Macho	Negativo
243	Persa	60	Macho	Negativo
244	Persa	36	Fêmea	Negativo
245	Persa	51	Fêmea	Negativo
246	Persa	40	Fêmea	Negativo
247	Persa	61	Fêmea	Negativo
248	Persa	67	Fêmea	Negativo
249	Persa	47	Fêmea	Negativo
250	Persa	19	Fêmea	Negativo
251	Persa	21	Fêmea	Negativo
252	Persa	11	Macho	Negativo

APÊNDICE F -Dados individuais referentes às características ultrassonográficas dos animais do Grupo I – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Tamanho longitudinal (cm)	Ecogenicidade das corticais	Contorno	Definição cortico-medular	Quantidade de cistos	Tamanho dos cistos (cm)	Característica dos cistos	Cistos hepáticos
1	RD= 3,95 RE = 4,11	Aumentada	irregular	indefinida	>10 em ambos	RD= entre 0,18 a 1,47 RE= entre 0,16 a 1,74	Simples, anecóicos	Não
2	RD= 3,75 RE= 3,21	Preservada	RD = irregular RE = regular	RD= indefinido RE= Discreta indefinição	RD = 5 RE= 5	RD = 0,99 1,38 0,32 0,59 0,63 RE= 0,22-0,54	Complexo, hipoecogênico Simples, Anecóicos	Não
3	RD = 4,3 RE = 4,3	Aumentada	regular	indefinida	>10	1,0-1,3	Anecóicos	Não
4	RD = 4,33 RE = 4,24	Aumentada	irregular	preservada	>10	RD = Maior 1,02 RE= Maior 1,41	Anecóico Hipoecogênico	Não
5	RD = 4,5 RE = 4,2	Preservada	regular	preservada	RD = 3 RE= 2	RD = 0,5-0,6 RE = 0,4 – 0,9	Simples, anecóico	Não
6	RD = 4,07 RE = 4,10	Aumentada	regular	RD = preservada RE = discreta indefinição	RD = 6 RE = 6	RD = 0,22 0,25 0,28 0,33 0,38 0,40 RE = 0,27 0,28 0,39 0,40 0,41 0,46	Simples, anecóico	lesões císticas, anecogênicas, em lobos direitos, medindo 0,33 cm; 0,53 cm; 0,79 cm e 0,80 cm de diâmetro

(continuação)								
7	RD = 2,99 RE = 3,95	Aumentada	irregular	RD = Discreta indefinição RE = preservada	RD =7 RE= 8	RD = 0,14	Simples, anecóicos, último RE com conteúdo espesso	lesões císticas, anecogênicas, medindo 0,45 cm; 1,43 cm e nódulos hiperecogênicos, que podem corresponder a alterações micropolicísticas, de 0,37 x 0,28 cm e 1,03 x 0,91 cm
						0,22		
						0,24		
						0,25		
						0,28		
						0,36		
						0,44		
						RE = 0,22		
						0,29		
						0,30		
						0,40		
						0,50		
						0,54		
						0,69		
						1,25		
8	RD= 3,61 RE = 3,61	Aumentada	RD = regular RE = irregular	RD = Indefinida RE = Discreta indefinição	RD = 10 RE = 6	RD = 0,15	Anecóicos	Presença de uma lesão cística, anecogênica, de 0,81 cm; e um nódulo hiperecogênico, que pode corresponder a alteração micropolicística, de 0,47 cm
						0,22		
						0,23		
						0,32		
						0,34		
						0,38		
						0,42		
						0,48		
						0,69		
						1,33		
						RE = 0,21		
						0,26		
						0,28		
						0,30		
						0,35		
0,36								
0,40								

(continuação)								
9	RD = 3,74 RE = 3,71	Aumentada	regular	RD = preservada RE = discreta indefinição	RD = 4 RE = 6	RD = 0,29 0,36 0,48 0,51 RE = 0,35 0,43 0,51 0,56 0,62 0,71	Simples, anecóicos	Não
10	RD= 3,39 RE = 2,53	Preservada	regular	preservada	RD = 2 RE = 2	RD = 1,17 0,81 RE = 0,73 0,47	Simples Anecóicas	Não
11	RD= 4,61 RE = 4,53	Aumentada	irregular	Indefinida	>10 em cada rim	RD = 0,26 0,28 0,29 0,43 0,58 0,59 1,09 1,42 RE = 0,19 0,27 0,38 0,42 0,43 0,50 0,59 0,62 0,71 1,25 1,9	Não informado	Não

							(conclusão)
12	RD = 3,21 RE = 3,41	Aumentada	irregular	indefinida	RD = 7 RE = 10	RD = 0,35	Três em lobos esquerdos (2,64 cm; 2,7 cm e 2,75 cm), e duas dos direitos (0,45 cm e 0,81 cm)
						0,41	
						0,47	
						0,48	
						0,52 (x2)	
						0,56	
						RE = 0,23	
						0,40	
						0,43	
						0,49	
						0,52	
						0,55 (x2)	
						0,57	
						1,28	
						1,34	
							Smples, anecóico

APÊNDICE G - Dados individuais referentes às características ultrassonográficas dos animais do Grupo II – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Tamanho longitudinal (cm)	Ecogenicidade das corticais	Contorno	Definição cortico-medular	Observação
13	RD=3,58 RE=3,57	Aumentada	Regular	discreta indefinição	
14	RD= 3,08 RE= 3,02	Preservada	Regular	Preservada	
15	RD= 3,75 RE= 3,57	Aumentada e textura finamente grosseira	Regular	Preservada	sinal da medular (variação da normalidade ou alteração inflamatória)
16	RD= 3,23 RE= 2,97	Preservada	Regular	Preservada	
17	RD= 2,63 RE= 3,65	Preservada	Regular	Preservada	Pequeno ponto hiperecogênico polo cranil(microcálculo)
18	RD= 3,50 RE= 3,33	Preservada	Regular	Preservada	sinal da medular: variação da normalidade, alteração inflamatória ou em consequência de PIF
19	RD= 3,32 RE= 3,24	Preservada	Regular	Preservada	
20	RD= 3,7 RE= 3,56	Aumentada	Regular	Preservada	
21	RD= 3,08 RE= 2,82	Preservada	Regular	Preservada	
22	RD= 3,42 RE= 3,43	Aumentada	Regular	Preservada	
23	RD=3,10 RE= 3,04	Preservada	Regular	Preservada	
24	RD= 4,58 RE= 3,18	RE: aumentada RD: preservada	RE: cortical adelgada em polo cranial; RD: regular	Preservada	RD: calcificação em divertículos RE: estrutura hiperecogênico em pelve (cálculo coraliforme?)
25	RD= 4,95 RE= 1,75	Aumentada	RD: regular	RE: perda da definição RD: preservada	RD: sinal da medular; estrutura hiperecogênica (litíase em recesso pélvico) RE: pelve um pouco dilatada (diurese aumentada)
26	RD= 4,18 RE= 3,94	Aumentada	Regular	Preservada	
27	RD= 3,76 RE=3,85	Preservada	Irregular	Preservada	
28	RD= 4,23 RE= 3,62	Preservada	Regular	Preservada	sinal da medular: variação da normalidade, alteração inflamatória
29	RD= 2,99 RE= 3,09	Preservada	Regular	Preservada	
30	RD= 3,46 RE= 3,49	Aumentada	Regular	Preservada	

31	RD= 4,28 RE= 4,25	Preservada	Regular	Preservada	
32	RD= 3,55 RE= 3,49	Preservada	Regular	Preservada	
33	RD = 3,53 RE = 3,36	Preservada	Regular	Preservada	
34	Rd= 3,33 RE= 2,94	Preservada	Regular	Preservada	sinal da medular
35	RD= 3,36 RE= 3,11	Preservada	Regular	Preservada	
36	RD= 3,38 RE= 3,35	Preservada	Regular	Preservada	sinal da medular
37	RD= 3,02 RE= 2,88	Preservada	Regular	Preservada	
38	RD: 3,51 RE: 3,54	Preservada	Regular	Preservada	
39	RD:4,09 RE: 3,93	Preservada	Regular	Preservada	
40	RD: 4,22 RE: 4,31	Aumentada	Regular	Preservada	
41	RD: 3,61 RE: 3,54	Aumentada	Regular	Preservada	discreto sinal da medular
42	RD: 3,50 RE: 3,42	Aumentada	Regular	Preservada	discreto sinal da medular
43	RD: 4,11 RE: 4,08	Preservada	Regular	Preservada	discreto sinal da medular
44	RD: 2,86 RE: 2,72	Preservada	Regular	Preservada	
45	RD: 4,44 RE: 4,25	Aumentada	Regular	Preservada	sinal da medular
46	RD: 4,32 RE: 4,71	Aumentada	Regular	Preservada	
47	RD: 3,48 RE: 3,54	Aumentada	Regular	Preservada	
48	RD: 4,0 RE: 4,30	RD: aumentada RE: preservada	Regular	RD: perda da definição RE: preservada	RD: cortical espessada; estruturas hiperecogênicas na pelve e polo caudal (litíase). RE: discretas calcificações em divertículos/ recessos pélvicos
49	RD: 3,94 RE: 4,38	Preservada	Regular	RD: preservada. RE: perda discreta da definição	RD: estrutura arredonada, hiperecogênica na pelve (litíase). RE: pelve um pouco dilatada; estrutura arredondada, hiperecogênica (litíase).
50	RD: 3,22 RE: 3,05	RD: aumentada RE: preservada	Regular	Preservada	
51	RD: 4,36 RE: 4,06	Preservada	Regular	perda parcial da definição	RD: calcificações em divertículos/ recessos pélvicos (litíase). RE: pelve renal discretamente dilatada (diurese aumentada).

(continuação)

52	RD: 3,36 RE: 3,60	Preservada	RD: irregular RE: regular	RD: perda da definição. RE: perda da definição	RD: calcificação em polo caudal RE: nefropatia
53	RD: 3,20 RE: 3,04	Aumentada	Regular	Preservada	
54	RD: 3,78 RE: 3,66	Aumentada	Regular	Preservada	sinal da medular (variação da normalidade/ alteração inflamatória) RE: atrofia de cortical no polo cranial
55	RD: 4,09 RE: 3,83	Preservada	Regular	Preservada	
56	RD: 2,68 RE: 2,81	Aumentada	RD: irregular RE: regular	Preservada	RD: áreas hipocogênicas entremeadas no parênquima (nódulos hiperplásicos) RE: estrutura arredondada, hiperecogênica na margem caudal da pelve (litíase)
57	RD: 3,17 RE: 3,29	Aumentada	Regular	Preservada	
58	RD: 3,50 RE: 3,10	RD: aumentada e textura heterogênea. RE: preservada	Regular	Preservada	RD: calcificações em divertículos/ recessos pélvicos RE: estrutura arredondada, hiperecogênica no polo caudal de recesso pélvico (litíase)
59	RD: 2,74 RE: 2,63	Aumentada	Regular	Preservada	
60	RD: 3,17 RE: 3,16	RD: preservada RE: aumentada	Regular	Preservada	
61	RD: 3,97 RE: 3,87	Preservada	Regular	Preservada	
62	RD: 3,35 RE: 3,41	Preservada	Regular	Preservada	
63	RD: 3,60 RE: 3,64	Preservada	Regular	Preservada	Infiltração gordurosa/nefropatia
64	RD: 3,23 RE: 3,32	Preservada	Regular	Preservada	
65	RD: 2,63 RE: 3,65	Aumentada	Regular	Preservada	RD: microcálculo em recesso pélvico
66	RD: 4,09 RE: 3,83	Preservada	Regular	Preservada	Infiltração gordurosa/nefropatia
67	RD: 3,40 RE: 3,24	Preservada	Regular	Preservada	
68	RD: 3,58 RE: 3,55	Aumentada	Regular	Preservada	
69	RD: 3,86 RE: 3,84	Preservada	Regular	Preservada	
70	RD: 4,15 RE: 3,80	Preservada	Regular	Preservada	Sinal da medular
71	RD: 3,92 RE: 3,76	Preservada	Regular	Preservada	sinal da medular

(conclusão)

72	RD: 3,26 RE: 3,07	Preservada	Regular	Preservada	
73	RD: 3,21 RE: 3,43	Preservada	Regular	Preservada	
74	RD: 4,15 RE: 4,19	Preservada	Regular	Preservada	pontos de calcificação em divertículos/ recessos pélvicos
75	RD: 3,56 RE: 3,48	Preservada	Regular	Preservada	
76	RD: 3,54 RE: 2,98	Preservada	Regular	Preservada	pontos de calcificação em divertículos/ recessos pélvicos
77	RD: 3,46 RE: 3,55	Aumentada	Regular	Preservada	
78	RD: 4,12 RE: 3,66	Aumentada	Regular	Preservada	
79	RD : 3,64 RE: 3,29	Aumentada	Regular	Preservada	
80	RD: 3,08 RE: 3,02	Aumentada	Regular	Preservada	
81	RD: 4,43 RE: 4,41	Aumentada	Regular	Preservada	Infiltração gordurasa/nefropatia
82	RD: 3,64 RE: 3,29	Preservada	Regular	Preservada	Infiltração gordurasa/nefropatia

Apêndice H - Dados individuais referentes ao resultado do teste genético por PCR-RFLP dos animais com e sem alterações ultrassonográficas sugestivas de doença renal policística – São Paulo – 2014.

No.	Resultado da PCR-RFLP	No.	Resultado da PCR-RFLP	No.	Resultado da PCR-RFLP	No.	Resultado da PCR-RFLP
1	Positivo	22	Negativo	43	Negativo	64	Negativo
2	Positivo	23	Negativo	44	Negativo	65	Negativo
3	Positivo	24	Negativo	45	Negativo	66	Negativo
4	Positivo	25	Negativo	46	Negativo	67	Negativo
5	Positivo	26	Negativo	47	Negativo	68	Negativo
6	Positivo	27	Negativo	48	Negativo	69	Negativo
7	Positivo	28	Negativo	49	Negativo	70	Negativo
8	Positivo	29	Negativo	50	Negativo	71	Negativo
9	Positivo	30	Negativo	51	Negativo	72	Negativo
10	Positivo	31	Negativo	52	Negativo	73	Negativo
11	Positivo	32	Negativo	53	Negativo	74	Negativo
12	Positivo	33	Negativo	54	Negativo	75	Negativo
13	Negativo	34	Negativo	55	Negativo	76	Negativo
14	Negativo	35	Negativo	56	Negativo	77	Negativo
15	Negativo	36	Negativo	57	Negativo	78	Negativo
16	Negativo	37	Negativo	58	Negativo	79	Negativo
17	Negativo	38	Negativo	59	Negativo	80	Negativo
18	Negativo	39	Negativo	60	Negativo	81	Negativo
19	Negativo	40	Negativo	61	Negativo	82	Negativo
20	Negativo	41	Negativo	62	Negativo		
21	Negativo	42	Negativo	63	Negativo		

Positivo: apresentaram a Mutação C>A do *exon29* do gene *PKD1*.

Negativo: não apresentaram a Mutação C>A do *exon29* do gene *PKD1*.

APÊNDICE I - Dados individuais referentes às principais manifestações relatadas pelos proprietários dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

Perda									Evolução
No.	de Peso	Disorexia	Polidipsia	Poliúria	Êmese	Diarréia	Convulsão	Outros	
1	+	-	+	+	-	-	-	sem alterações	2 meses
2	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
3	-	-	-	-	-	-	-	Colangio-hepatite felina	----
4	-	-	-	-	-	-	-	Cansaço fácil, dispneia	----
5	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
6	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
7	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
8	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
9	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
10	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
11	-	-	-	-	-	-	-	Tosse	----
12	+	-	-	-	+	-	-	Obstrução do ducto lacrimal	----
13	+	-	+	+	+	-	-	Cansaço fácil, secreção nasal e ocular	3 meses
14	-	-	-	-	-	-	-	Dermatopatia	----
15	-	-	-	-	-	-	-	Gengivite grau I/II	----
16	+	-	-	-	-	-	-	complexo respiratório	1 mês
17	+	-	+	-	-	-	-	sem alterações	Ocasional
18	-	-	-	-	+	-	-	Dispnéia	----
19	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
20	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	Ocasional

(continuação)								
21	-	-	-	-	+	-	-	Halitose 1-2 meses
22	+	+	-	-	-	-	-	Dermatopatia Ocasional
23	-	-	-	-	+	-	-	sem alterações Ocasional
24	-	-	-	-	+	-	-	sem alterações Ocasional
25	-	-	-	-	+	-	-	Dermatopatia ----
26	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia Ocasional
27	-	-	-	-	+	-	-	sem alterações Ocasional
28	-	-	-	-	+	-	-	Sem alterações ----
29	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações NSI
30	-	-	+	+	-	-	-	sem alterações ----
31	-	-	-	-	-	-	-	Dermatopatia, Dispnéia Ocasional
32	-	-	-	-	-	-	-	complexo respiratório
33	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia ----
34	-	-	-	-	-	-	-	complexo respiratório, Dispnéia
35	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia ----
36	-	-	-	-	-	-	-	sequestro de córnea, dermatopatia, Dispnéia
37	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações 2 meses
38	-	-	-	-	+	-	-	Dispnéia
39	-	-	-	-	+	+	-	enterite linfoplasmocítica, Dispnéia 6 meses
40	+	-	-	-	+	+	-	Infertilidade Ocasional
41	-	-	-	-	+	-	-	sem alterações ----
42	-	-	-	-	-	-	-	Convulsão e pneumonia aos 2 meses
43	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia ----

(continuação)								
44	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia ----
45	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
46	-	-	-	-	-	-	-	esternutação e secreção nasal ----
47	-	-	-	-	-	-	-	Estenose de narina ----
48	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
49	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
50	-	-	-	-	-	-	-	Obesidade ----
51	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
52	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
53	-	-	-	-	-	-	+	sem alterações ----
54	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
55	-	-	-	-	-	-	-	estenose de narina ----
56	+	-	-	-	-	-	-	estenose de narina, Dispnéia ----
57	-	-	-	-	-	-	-	Dispnéia ----
58	-	-	-	-	-	-	-	estenose de narina ----
59	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações há 3 meses
60	-	-	-	-	-	-	-	pulicose e dermatite fúngica ----
61	-	+	-	-	-	-	-	Dermatopatia há 4 meses
62	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----
63	+	+	-	-	-	+	-	sem alterações ----
64	-	-	-	-	-	-	-	Tosse ----
65	-	-	-	-	-	-	-	complexo respiratório ----
66	-	-	-	-	-	-	-	Tosse, gengivite Ocasional
67	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações ----

									(conclusão)
68	-	-	-	-	-	+	-	sem alterações	Ocasional
69	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
70	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
71	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
72	-	-	-	-	-	-	-	Dermatopatia	Ocasional
73	-	-	-	-	-	-	-	estenose de narina; gengivite e dermatopatia	2 meses
74	-	-	-	-	-	+	-	Dermatopatia, Dispneia	----
75	-	-	-	-	-	+	-	Dermatopatia	----
76	+	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
77	+	-	-	-	-	-	-	Sem alterações	3 meses
78	-	-	-	-	-	+	-	sem alterações	2 meses
79	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
80	-	-	-	-	-	-	-	sem alterações	----
81	+	-	-	-	-	-	+	Hiperestesia, cansaço fácil, Dispneia	3 meses
82	-	-	-	-	-	-	-	Sem alterações	---

No.: número; +: presente; -: ausente; NSI: não sabe informar.

APÊNDICE J—Dados individuais referentes ao exame físico dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina. – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Estado geral	Respiração	Hidratação	Mucosa	TPC	Pulso femoral	Ritmo cardíaco	Características das bulhas cardíacas	Sopro cardíaco	Foco do sopro sistólico	Auscultação pulmonar	Linf.	Palpação das tireóides
1	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
2	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	bordo esternal	DLN	DLN	DLN
3	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	...	...	...	...	...	...	
4	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	bordo esternal	DLN	DLN	DLN
5	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	...	...	...	...	...	...	
6	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
7	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
8	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Irregular	Normofonéticas	III/VI	bordo esternal	DLN	DLN	palpáveis
9	Bom	Eupnéico	Adequado	Hipocoradas	1 s	Normosfigmia	Irregular	Normofonéticas	III/VI	bordo esternal	DLN	DLN	palpáveis
10	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	bordo esternal	DLN	DLN	DLN
11	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
12	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
13	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
14	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hipofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
15	Bom	distrição inspiratória	Adequado	Congestas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hipofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
16	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN

(continuação)

17	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hiperfonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
18	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
19	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	aumento regional	DLN
20	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
21	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hiperfonéticas	Ausente	Ausente	DLN	aumento regional	DLN
22	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
23	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	palpáveis
24	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
25	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	IV/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
26	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
27	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	aumento regional	DLN
28	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
29	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
30	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
31	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
32	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
33	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
34	Bom	distrição	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN

		inspiratória											
35	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
36	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
37	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Irregular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
38	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
39	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
40	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
41	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
42	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
43	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
44	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
45	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
46	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
47	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
48	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
49	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
50	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
51	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
52	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
53	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hipofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN

(continuação)

54	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	IV/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
55	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
56	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
57	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
58	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
59	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
60	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
61	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
62	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
63	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
64	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
65	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
66	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	DLN	DLN
67	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
68	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
69	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
70	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
71	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
72	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
73	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN

													(conclusão)
74	Bom	distrição inspiratória	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	Ruídos inspiratórios.	aumento regional	DLN
75	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
76	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
77	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
78	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Hiperfonéticas	Ausente	Ausente	DLN	DLN	DLN
79	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
80	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	II/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
81	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	IV/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN
82	Bom	Eupnéico	Adequado	normocoradas	1 s	Normosfigmia	Regular	Normofonéticas	III/VI	Bordo esternal	DLN	DLN	DLN

No.: número; Linf.: linfonodos; DLN: dentro dos limites de normalidade; s: segundos

APÊNDICE K– Valores do eritrograma (hemácias, hematócrito, hemoglobina, VCM, HMC e CHCM) e plaquetas dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	He (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (%)	Eritro.	Plaq.	Obs.
1	8,23	12,3	37	44,96	14,95	33,24	0	250.000	MAG
2	9,24	14,6	42,4	45,89	15,80	34,43	0	198.000	MAG
3	6,69	12,3	40,3	60,24	18,39	30,52	0	474.000	DAG
4	8,87	13	43,2	48,7	14,66	30,09	0	498.000	-
5	9,96	13	44	44,18	13,05	29,55	0	777.000	DAG
6	10,51	14,39	45,05	42,86	13,69	31,94	0	392.000	DAG
7	10,51	15,83	47,4	45,10	15,06	33,40	0	206.000	MAG
8	10,21	14,39	44,35	43,44	14,09	32,45	0	344.000	DAG
9	10,16	14,49	43,33	42,65	14,26	33,44	0	127.000	MAG
10	9,49	13,0	39,6	41,73	13,70	32,83	0	518.000	MAG
11	11,00	15,65	50,04	48,36	15,36	34,24	0	550.227	DAG
12	9,98	12,8	38,1	38,18	12,83	33,60	0	220.00	MAG
13	10,57	15,4	44,8	42,38	14,57	34,38	0	306.000	MAG
14	8,41	13,3	40,7	48,39	15,81	32,68	0	216.000	MAG
15	10,81	15,1	48,9	45,24	13,97	30,88	0	241.000	MAG
16	11	14,6	48	43,64	13,27	30,42	0	623.000	MAG
17	9,39	12,2	41,1	43,77	12,99	29,68	0	737.000	DAG
18	11,15	15,4	50,3	45,11	13,81	30,62	0	306.000	DAG
19	10,72	13,9	47,3	44,12	12,97	29,39	0	502.000	MAG
20	9,84	11,5	40,8	41,46	11,69	28,19	0	372.000	MAG
21	10,45	13,9	46,1	44,11	13,30	30,15	0	324.000	MAG

(continuação)								
22	10,98	17,8	60,1	54,74	16,21	29,62	0	754.000 MAG
23	10,71	13,2	44,3	41,36	12,32	29,80	0	324.000 DAG
24	11,31	13,2	44,4	39,26	11,67	29,73	0	759.000 MAG
25	10,87	13,4	44,4	40,85	12,33	30,18	0	875.000 MAG
26	9,32	12,4	42,3	45,39	13,30	29,31	0	526.000 DAG
27	10,67	13,8	44,4	41,61	12,93	31,08	0	378.000 MAG
28	10,32	11,7	41,1	39,83	11,34	28,47	0	411.000 MAG
29	10,43	13,8	46,4	44,49	13,23	29,74	0	643.000 MAG
30	11,97	14,8	50,2	41,94	12,36	29,48	0	511.000 MAG
31	9,78	13,1	42,8	43,76	13,39	30,61	0	493.000 MAG
32	11,17	16,1	53,3	47,72	14,41	30,21	0	225.000 MAG
33	9,1	12,9	43,6	47,91	14,18	29,59	0	467.000 DAG
34	11,43	15,7	53,5	46,81	13,74	29,35	0	360.000 MAG
35	10,84	16,6	54,1	49,91	15,31	30,68	0	384.000 MAG
36	11,87	17,9	58,5	49,28	15,08	30,60	1	270.000 MAG
37	7,79	12,5	40,7	52,25	16,05	30,71	0	274.000 MAG
38	10,91	15,8	52,9	48,49	14,48	29,87	0	266.000 MAG
39	11,59	17	55,8	48,14	14,67	30,47	0	325.000 MAG
40	8,78	12	42,1	47,95	13,67	28,50	0	440.000 MAG
41	10,45	15,1	49	46,89	14,45	30,82	0	280.000 MAG
42	11,23	16	55,7	49,60	14,25	28,73	0	360.000 MAG
43	11,63	14,7	52,2	44,88	12,64	28,16	0	322.000 MAG
44	11,92	13,4	46,4	38,93	11,24	28,88	0	396.000 MAG
45	9,36	13,1	45	48,08	14,00	29,11	0	360.000 MAG

(continuação)									
46	9,65	12,4	41,6	43,11	12,85	29,81	0	380.000	DAG
47	9,38	13,6	36,9	39,34	14,50	36,86	0	576.000	MAG
48	7,63	10,7	29,9	39,19	14,02	35,79	0	313.000	MAG
49	9,17	13,2	37,4	40,79	14,39	35,29	0	257.000	DAG
50	9,72	13,5	37,9	38,99	13,89	35,62	0	243.000	DAG
51	8,86	13,5	36,5	41,20	15,24	36,99	0	593.000	MAG
52	8,42	13,9	39,4	46,79	16,51	35,28	1	200.000	MAG
53	10,01	12,6	35	34,97	12,59	36,00	0	220.000	MAG
54	10	14,7	41,1	41,64	14,89	35,77	0	360.00	MAG
55	8,3	11,2	31,3	37,71	13,49	35,78	0	160.000	MAG
56	9,22	14,5	41,1	44,58	15,73	35,28	0	420.000	DAG
57	7,61	10,4	29,5	38,76	13,67	35,25	0	221.000	MAG
58	9,24	13,3	37,2	40,26	14,39	35,75	0	142.000	MAG
59	4,97	7,9	26,1	52,52	15,90	30,27	0	419.000	MAG Anisocitose + hipocromia +
60	9,03	14,5	47,6	52,71	16,06	30,46	0	200.000	MAG
61	7,23	10,5	34,6	47,86	14,52	30,35	0	442.000	MAG
62	8,93	12,9	42,4	47,48	14,45	30,42	0	247.00	DAG
63	9,06	11,4	37,2	41,06	12,58	30,65	0	335.000	DAG
64	6,68	10,7	35,2	52,69	16,02	30,40	0	684.00	DAG
65	8,78	12,1	40,5	46,13	13,78	29,88	0	250.000	DAG
66	8,79	12,7	40,4	45,96	14,45	31,44	0	250.000	DAG
67	9,09	12,6	40,5	44,55	13,86	31,11	0	200.000	DAG

									(conclusão)
68	9,69	16,2	51,6	53,25	16,72	31,40	0	216.000	DAG
69	9,48	15,1	47,8	50,42	15,93	31,59	0	259.000	DAG
70	11,56	17,4	55,9	48,36	15,05	31,13	0	500.000	DAG
71	10	15	48,7	48,70	15,00	30,80	0	612.000	DAG
72	11,5	16,4	55,9	48,61	14,26	29,34	0	382.000	DAG
73	10,64	14,1	46,8	43,98	13,25	30,13	0	761.000	DAG
74	11,03	15	52,2	47,33	13,60	28,74	0	668.000	MAG
75	8,73	12,2	41,2	47,19	13,97	29,61	0	420.000	MAG
76	10,74	13,5	45,8	42,64	12,57	29,48	0	465.000	MAG
77	10,23	12,4	43,2	42,23	12,12	28,70	0	655.000	MAG
78	9,82	13,44	39,88	40,61	13,69	33,70	0	344.000	DAG
79	10,16	15,25	47,04	46,30	15,01	32,42	0	382.000	DAG
80	8,87	13,1	39,9	44,98	14,77	32,83	0	155.000	DAG
81	9,89	14,1	44,17	44,91	14,25	31,82	0	370.000	DAG
82	9,75	14,20	46,60	47,70	15,39	31,94	0	351.625	DAG
Valores de Referência	5,00 – 10,00	9,8-16	30-45	39-55	13-17	30-36	0 -1	300.000-8000.000	

No.: número; He: contagem total de hemácias; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; Eritro.: porcentagem de eritroblastos na contagem diferencial; Plaq.: plaquetas; Obs.: Observação; MAG: moderada agregação plaquetária; DAG: discreta agregação plaquetária; Média: média aritmética; DP: desvio padrão.

APÊNDICEL -Valoresdo leucograma (leucócitos totais, metamielócitos, neutrófilos bastonetes, neutrófilos segmentados, eosinófilos, linfócitos, basófilos e monócitos) dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Leuco. Totais (/mm³)	Meta (/mm³)	NB (/mm³)	NS (/mm³)	Eosi (/mm³)	Linf (/mm³)	Baso (/mm³)	Mono (/mm³)	Obs.
1	17800	0	0	8544	1780	6764	0	712	MCN
2	20500	0	0	8405	2665	8610	0	1025	MCN
3	12800	0	0	7296	2688	2560	0	256	MCN
4	5300	0	0	2650	1007	1484	106	53	MCN
5	4100	0	0	2706	369	984	0	41	MCN
6	9000	0	0	6480	360	2070	0	90	MCN
7	15045	0	0	9629	150	5115	0	150	MCN
8	17600	0	0	10208	1056	6336	0	176	MCN
9	7700	0	0	3311	616	3696	0	77	MCN
10	17600	0	0	11264	1408	4400	0	528	MCN
11	14225	0	0	8819	1138	3840	0	711	MCN
12	6000	0	0	3240	480	2160	0	120	MCN
13	16700	0	0	11356	1837	3340	0	167	MCN
14	7700	0	0	4235	924	2541	0	77	MCN
15	9100	0	0	6006	819	2002	0	273	MCN
16	20100	0	0	13467	1206	4623	0	1005	MCN
17	7500	0	0	4725	375	2100	0	300	MCN
18	21300	0	0	12141	426	7881	0	852	MCN
19	9500	0	0	5035	950	2850	0	665	MCN
20	23600	0	0	12272	3304	5900	0	2124	MCN
21	6800	0	0	4896	204	1156	0	544	MCN

(continuação)								
22	6600	0	0	4092	528	1386	66	528 MCN
23	19100	0	0	11460	573	4202	0	955 MCN
24	5400	0	0	3078	324	1782	0	216 MCN
25	12300	0	0	8979	1722	2706	0	123 MCN
26	8300	0	0	6308	581	2739	0	332 MCN
27	5400	0	0	2862	486	1728	0	324 MCN
28	17800	0	0	11036	1958	3916	0	890 MCN
29	7900	0	0	3792	474	3476	0	158 MCN
30	6000	0	0	4140	360	1200	0	300 MCN
31	8400	0	0	3276	924	3612	0	588 MCN
32	7900	0	0	4582	395	2686	0	237 MCN
33	9400	0	0	3290	846	4794	0	470 MCN
34	6200	0	0	4216	248	1550	0	186 MCN
35	12000	0	0	5520	840	5040	0	600 MCN
36	6400	0	0	2432	384	3328	0	256 MCN
37	7200	0	0	3960	648	2304	0	288 MCN
38	11800	0	0	5782	1180	4366	0	472 MCN
39	7300	0	0	4234	365	2409	0	292 MCN
40	27000	0	0	18090	1620	6750	0	540 MCN
41	13900	0	0	6672	1112	5560	0	556 MCN
42	15500	0	0	6820	620	7285	0	775 MCN
43	12500	0	0	3625	1000	7125	0	750 MCN
44	18000	0	0	9360	1620	6120	0	900 MCN
45	10500	0	0	8400	315	1470	0	315 MCN

(continuação)								
46	12500	0	0	6750	875	4125	0	750 MCN
47	28700	0	0	21525	2296	4305	0	574 MCN
48	19200	0	0	12672	1920	4224	0	384 MCN
49	11700	0	0	4212	1053	6318	0	117 MCN
50	8800	0	0	3520	880	3960	88	352 MCN
51	5000	0	0	3200	550	1200	0	50 MCN
52	8400	0	0	4620	1008	2520	0	252 MCN
53	8800	0	0	4048	704	3784	0	264 MCN
54	7600	0	0	3192	532	3724	0	76 MCN
55	8600	0	0	4558	860	3010	0	172 MCN
56	7600	0	0	5548	836	1064	0	152 MCN
57	6700	0	0	3819	670	2077	0	134 MCN
58	13200	0	0	6600	528	5808	0	264 MCN
59	29200	0	0	19564	2044	6716	0	876 NPS +
60	29500	0	0	16520	2360	10030	0	885 MCN
61	24900	0	0	15687	1245	7470	0	498 MCN
62	53900	0	0	37191	3773	11858	0	1078 NT +
63	23600	0	0	19116	1652	2360	0	472 MCN
64	27200	0	0	20672	2448	3808	0	272 MCN
65	24500	0	0	13720	2450	7840	0	490 MCN
66	39600	0	0	19800	2772	15840	0	1188 NT +
67	10700	0	0	5564	856	3852	0	428 MCN
68	28000	0	0	21280	1120	4760	0	840 MCN
69	29500	0	0	16520	1475	10030	0	1475 NT +

(conclusão)								
70	19200	0	0	12864	576	5376	0	384 MCN
71	14600	0	0	7446	1168	5256	0	730 MCN
72	8700	0	0	3567	435	4263	0	435 MCN
73	11200	0	0	5264	1120	4704	0	112 MCN
74	18800	0	0	12220	1128	4888	0	564 MCN
75	12600	0	0	9702	882	1512	0	504 MCN
76	12200	0	0	8052	732	3172	0	244 MCN
77	13200	0	0	9240	1320	2376	0	264 MCN
78	8200	0	0	3772	820	3526	0	82 MCN
79	9900	0	0	1881	99	594	198	594 MCN
80	16500	0	0	10890	1650	3795	0	165 MCN
81	15250	0	0	8235	915	5337	0	762 MCN
82	10400	0	0	6240	1144	2704	0	312 MCN
Valores de referência	5.500 - 19.500	0	0-300	2.500 - 12.800	0 - 800	1.500 - 7.000	0-900	0-900

No.: número; Leuc. Totais: contagem total de leucócitos; Meta: metamielócitos; NB: Neutrófilos bastonetes; NS: Neutrófilos segmentados; Eosi.: eosinófilos; Linf.: linfócitos; Baso.: basófilos; Mono.: monócitos; Obs.: Observação; MCN: morfologia celular normal, NPS: neutrófilos pouco segmentados, NT: neutrófilos tóxicos.

APÊNDICE M - Valores de bioquímica e eletrólitos séricos (uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, proteína total, albumina, cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloreto) dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina - São Paulo - 2014

(continua)

No.	Uréia (mg/dL)	Creat (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	FA (U/L)	GGT (U/L)	Pt (g/dL)	Alb (g/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	T4 (ug/dL)
1	28,70	0,78	38,40	11,10	9,70	Zero	6,65	3,03	8,94	5,62	150,80	4,99	117,30	1,64
2	30,10	0,88	83,80	14,50	9,20	Zero	7,10	3,15	8,88	4,76	155,20	4,22	119,00	1,24
3	71,00	2,10	73,30	20,90	33,10	4,20	8,00	2,80	...	...	...	...	...	...
4	55,68	1,45	...	...	...	...	6,80	...	...	...	...	...	...	1,72
5	38,9	1,61	...	...	...	...	7,60	...	...	...	...	...	...	...
6	74,9	1,33	55,9	18,4	17,9	0,70	7,56	3,38	10,56	3,99	152,20	4,84	117,00	1,74
7	42,6	1,04	30,9	16,5	20,6	zero	7,13	3,04	11,04	5,23	150,80	5,21	117,10	...
8	46,4	1,16	29,8	16,0	15,4	zero	6,95	3,03	12,69	4,72	151,50	4,61	116,10	1,49
9	49,0	1,12	28,6	12,8	20,5	zero	7,44	2,94	12,71	4,97	151,10	4,58	115,50	1,42
10	47,2	1,24	31,0	9,3	9,8	1,10	7,03	3,01	9,54	4,70	155,70	4,32	120,40	...
11	54,87	1,44	61,32	24,77	35,82	zero	7,61	3,24	9,90	5,10	153,00	4,80	118,00	...
12	53,1	1,25	24,6	14,1	15,0	zero	7,60	3,01	10,76	2,65	156,0	3,90	120,0	1,68
13	37,00	0,94	85,90	25,00	23,10	Zero	7,95	2,72	8,43	4,83	155,50	4,66	119,90	1,55
14	45,90	1,32	35,90	10,50	18,40	Zero	7,29	3,25	9,64	4,10	151,20	4,49	117,10	1,33
15	58,40	1,19	27,90	11,20	26,70	Zero	6,63	2,87	8,91	3,94	160,50	4,70	121,00	1,98
16	41,20	1,29	39,70	12,30	16,10	Zero	6,76	2,61	9,32	4,34	154,60	5,40	117,40	1,58
17	42,50	0,95	31,60	16,00	22,60	Zero	8,37	2,87	9,53	4,63	163,10	4,70	122,10	1,47
18	40,90	1,25	34,90	19,00	9,70	Zero	7,21	3,07	9,32	4,78	161,80	5,00	121,00	2,15
19	49,60	1,05	59,80	20,90	35,00	Zero	7,10	3,04	9,92	5,83	165,00	5,30	124,60	2,24
20	31,70	1,18	82,70	15,80	45,80	Zero	6,99	3,01	10,53	6,97	151,30	5,40	113,40	3,5
21	64,00	0,92	36,90	16,50	26,90	Zero	7,11	2,97	9,88	7,11	172,30	4,70	127,80	2,37
22	71,70	0,70	52,60	14,30	82,00	Zero	7,13	3,07	10,31	7,66	160,30	5,40	121,40	...

(continuação)														
23	50,40	0,96	56,90	13,00	43,70	Zero	6,85	2,92	10,07	5,99	154,40	4,50	115,30	1,93
24	44,50	1,60	48,10	13,60	20,30	Zero	7,25	2,80	9,92	4,72	156,50	4,00	118,10	...
25	45,20	1,09	80,40	23,00	27,70	0,30	6,44	2,79	9,38	5,30	152,90	4,50	115,20	1,85
26	54,30	1,12	59,10	12,90	18,20	Zero	7,03	3,06	10,22	6,81	154,60	4,70	114,90	...
27	35,30	0,96	32,00	12,80	53,00	Zero	6,91	3,00	9,73	6,55	153,10	4,60	115,00	1,34
28	50,90	0,90	157,70	33,80	54,20	0,30	6,47	2,78	9,88	8,80	152,30	5,40	115,20	...
29	40,20	1,16	48,20	15,50	16,30	Zero	7,04	2,86	9,32	5,89	154,90	4,20	117,70	...
30	57,50	0,94	32,20	12,50	38,40	Zero	7,40	2,87	9,61	8,88	158,60	5,60	119,00	...
31	33,50	0,95	40,30	10,30	19,60	Zero	7,18	2,91	9,56	5,21	152,70	4,70	116,90	1,81
32	43,10	1,31	151,70	25,40	22,10	Zero	6,66	3,16	9,99	5,21	162,90	4,40	128,80	1,32
33	41,80	AI	47,40	15,80	139,90	1,00	5,82	2,88	...	...	...	...	...	...
34	46,50	0,93	37,60	9,80	35,60	Zero	6,86	3,19	9,85	4,94	150,50	4,28	115,20	1,25
35	50,90	1,12	123,00	18,80	48,50	Zero	6,96	3,26	10,57	6,12	164,90	6,02	129,20	...
36	47,30	1,61	71,30	20,20	44,50	Zero	7,21	3,31	10,76	6,13	153,00	4,45	118,10	1,69
37	32,90	1,28	44,70	11,50	30,30	Zero	6,13	3,12	9,86	5,03	152,10	3,90	117,10	...
38	56,40	1,38	29,60	9,70	28,30	Zero	6,87	3,09	9,94	6,36	154,60	4,41	117,60	1,58
39	36,20	1,14	43,00	10,40	29,10	Zero	7,01	3,13	10,42	6,13	153,70	4,31	114,60	0,89
40	40,80	1,15	45,30	12,80	13,70	Zero	6,61	2,56	8,95	5,22	150,80	4,35	116,10	1,21
41	80,80	0,93	73,20	21,60	30,80	Zero	7,43	3,43	10,32	7,81	158,60	5,72	121,70	...
42	53,00	1,33	32,50	10,90	30,60	0,50	6,59	3,15	10,35	5,86	159,30	4,95	121,10	...
43	44,90	0,97	77,40	12,80	55,60	Zero	6,37	2,94	9,65	6,07	148,90	5,05	112,30	1,22
44	31,30	1,06	31,70	10,10	21,40	Zero	7,50	2,86	8,78	4,08	...	...	...	1,05
45	34,30	0,95	61,60	34,00	41,70	Zero	6,85	2,86	9,46	4,90	162,90	4,41	124,50	1,12
46	47,20	1,00	84,90	15,80	21,20	0,90	6,48	2,77	9,03	5,99	160,80	4,95	121,70	1,42
47	42,60	1,22	33,10	11,70	20,90	1,10	6,90	3,13	8,69	4,45	151,70	5,51	117,30	1,57
48	52,40	1,21	27,30	14,50	26,40	0,80	6,45	3,20	8,05	4,55	149,70	4,87	117,90	1,11
49	33,40	0,96	40,50	10,60	25,50	1,10	6,30	3,26	8,21	5,28	151,50	4,30	118,30	1,44

(continuação)														
50	39,60	1,19	59,00	14,20	30,20	2,50	7,14	3,50	8,63	3,88	153,30	4,43	118,70	1,63
51	51,70	1,38	129,40	24,00	19,20	0,80	7,41	3,12	8,51	4,45	152,10	4,62	115,70	1,76
52	44,00	0,91	31,80	9,90	12,80	2,20	6,68	3,39	8,44	4,36	148,60	4,72	116,80	1,81
53	43,70	1,31	38,50	10,80	44,00	0,80	6,64	3,43	8,38	4,06	152,40	4,48	117,10	1,38
54	44,00	1,05	29,20	9,30	32,10	zero	7,16	3,60	8,84	3,80	151,10	4,22	115,00	...
55	46,90	1,15	77,40	14,00	13,00	1,00	6,97	3,18	8,61	5,72	149,10	4,51	115,80	1,94
56	32,30	0,90	65,60	15,80	12,00	2,40	7,04	2,94	8,16	5,07	155,10	4,72	119,90	1,72
57	51,00	1,10	196,80	19,70	36,10	0,20	6,91	3,02	8,02	5,03	152,80	4,48	116,70	1,89
58	40,20	0,96	238,20	25,80	89,80	0,70	6,33	3,22	8,83	6,13	149,20	4,43	114,70	1,43
59	32,40	0,80	46,30	13,90	6,00	zero	7,65	2,34	7,45	5,38	158,70	5,02	124,30	...
60	39,80	0,83	46,20	12,60	12,10	zero	7,24	3,28	8,95	3,89	152,20	4,97	119,30	...
61	51,40	1,07	40,90	10,20	14,00	zero	9,05	2,13	7,79	4,95	151,50	4,54	118,10	...
62	40,10	1,00	37,10	11,80	22,80	zero	6,95	3,20	8,55	4,56	149,80	5,00	114,20	...
63	41,00	1,20	241,80	43,00	30,40	0,50	8,02	2,90	8,15	4,87	150,40	4,55	115,40	...
64	47,10	0,91	60,70	13,70	9,00	zero	6,55	3,15	8,49	4,68	147,30	4,51	113,20	...
65	42,70	0,85	40,10	10,90	7,10	0,30	7,33	3,37	9,07	5,47	150,00	4,81	114,20	...
66	43,90	0,88	68,50	24,10	12,30	zero	6,75	2,59	8,28	5,05	156,20	4,98	122,90	...
67	36,30	0,82	63,90	16,40	7,80	zero	7,31	3,28	8,95	4,00	...	...	...	...
68	38,60	0,98	95,80	24,70	10,40	2,90	6,47	3,17	8,83	5,76	152,20	5,03	116,80	...
69	41,20	0,94	44,20	16,30	14,20	1,10	7,59	3,54	8,34	5,39	153,80	4,63	117,40	...
70	39,10	1,15	45,90	9,60	11,00	zero	7,16	3,42	8,82	5,31	149,80	5,35	113,00	...
71	38,40	0,93	187,90	19,00	17,70	zero	7,21	3,43	9,25	5,65	164,40	5,78	127,10	...
72	42,40	1,30	19,20	7,10	21,40	zero	6,83	3,38	10,61	5,34	151,90	4,16	115,30	...
73	32,20	0,85	109,70	20,50	...	zero	6,35	3,32	10,95	6,14	149,30	4,23	116,20	...
74	31,20	0,92	59,20	16,70	...	zero	6,87	3,56	10,75	6,21	153,80	5,28	117,60	...
75	37,60	0,92	25,80	8,00	15,40	0,50	6,62	3,30	13,28	4,53	152,90	4,48	117,40	...
76	49,50	1,01	22,40	8,60	15,90	zero	6,69	3,19	10,35	5,09	155,30	4,72	119,10	...

(conclusão)													
77	46,90	1,44	36,20	14,60	17,40	0,70	6,76	3,24	10,25	4,25	153,00	3,72	117,50 ...
78	42,6	1,11	88,2	18,7	11,5	zero	7,45	3,46	10,97	4,95	153,80	5,12	119,90 2,46
79	50,5	1,48	58,1	17,3	15,7	zero	7,27	3,27	11,25	4,56	150,70	4,32	114,20 1,37
80	60,5	1,48	23,5	11,3	15,6	0,10	8,33	2,64	10,61	4,31	157,80	4,82	121,10 1,68
81	59,10	1,13	31,80	17,90	10,70	zero	5,23	2,52	10,25	5,23	154,30	4,87	115,60 2,03
82	38,3	0,86	37,60	20,70	29,40	0,80	5,63	2,39	9,52	4,31	156,90	4,48	125,6 2,61
Valores de referência	30 - 65*	1,0 - 1,6**	< 75	< 60	< 100	0 - 8	5,5 - 7,7	2,7 - 3,9	8,0 - 10,5	2,5 - 6,0	147 - 156	3,8 - 5,5	111 - 123 1,10 - 4,0

No.: número; Creat.: creatinina; ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; Pt: proteína total; Alb: albumina; Ca: cálcio sérico; P: fósforo inorgânico sérico; Na: sódio sérico; K: potássio sérico; Cl: cloreto sérico; ...: amostra insuficiente, *: depende da dieta, estado de hidratação, **: depende da massa muscular, estado de hidratação.

APÊNDICEN - Valores dos exames físico-químicos da urina e densidade urinária dos animais com e sem doença renal policística autossômica felina – São Paulo – 2014

(continua)

No.	Cor	Odor	Aspecto	Dens.	pH	Pt	Glic.	CC	Nit.	Bil.	Uro.	Sangue	Leucócitos
1	AC	SG	L	1.043	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
3	AC	SG	L	> 1.050	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
4	AC	SG	LT	1.045	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
5	AC	SG	LT	1.050	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.		++++	Aus.
6	AP	SG	LT	1.046	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
7	AC	SG	L	>1.050	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
8	AC	SG	T	>1,050	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+++	Aus.
9	AC	SG	L	1.055	5,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
10	AC	SG	LT	>1.050	5,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
11	AC	SG	L	1.056	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
12	AC	SG	LT	1.055	7,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	++++	+
13	AO	SG	LT	1.050	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
14	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
15	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
16	AC	SG	T	>1.050	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	++	Aus.
17	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
18	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
19	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
20	AO	SG	L	>1.050	7,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
21	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

(continuação)													
22	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
23	AP	SG	L	1.047	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
24	AC	SG	T	1.044	6,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	++++	+
25	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
26	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
27	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
28	AC	SG	L	>1.050	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	+	N.	Aus.	Aus.
29	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
30	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
31	AC	SG	L	>1.050	7,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
32	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
34	AC	SG	T	> 1.050	6,5	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
35	AC	SG	L	> 1.050	5,5	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
36	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
37	AC	SG	LT	> 1.050	6	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
38	AP	SG	LT	1.047	6	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
39	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
40	AC	SG	L	1.046	7	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
41	AC	SG	LT	> 1.050	7	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	++++	Aus.
42	AP	SG	L	1.046	6	++	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
43	AC	SG	L	> 1.050	5,5	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Traços	N.	Aus.	Aus.
44	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
45	AC	SG	L	> 1.050	6	++	Aus.	Aus.	Neg.	Traços	N.	Aus.	Aus.

(continuação)													
46	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
47	AC	SG	L	>1.050	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
48	AP	SG	T	1.042	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	+
49	AO	SG	L	>1.050	5,5	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
50	AC	SG	L	1.048	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
51	AC	SG	T	1.050	6	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	+
52	AC	SG	T	> 1,050	6,5	traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
53	AP	SG	T	> 1,050	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
54	AP	SG	T	1.042	6,5	Aus.	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
55	AP	SG	L	1.030	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
56	AC	SG	LT	> 1.050	6	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
57	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
58	AC	SG	L	1.045	6	Aus.	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
59	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
60	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
61	AO	SG	L	> 1.050	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
62	AP	SG	T	1.046	6	++	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
63	AC	SG	L	> 1.050	6	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
64	AC	SG	L	1.050	6	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
65	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
66	AC	SG	L	> 1.050	6	Traços	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
67	AC	SG	T	1.048	6	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
68	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
69	AC	SG	T	1.045	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.

													(conclusão)
70	AC	SG	T	1.043	6	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	++ ++	Aus.
71	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
72	AP	SG	T	1.044	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
73	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
74	AC	SG	L	> 1.050	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
75	AP	SG	T	> 1.050	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+	Aus.
76	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
77	AC	SG	L	> 1.050	5,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
78	AC	SG	T	>1.050	7,0	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	+++	+
79	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
80	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
81	AP	SG	LT	>1.050	6,5	+	Aus.	Aus.	Neg.	Aus.	N.	Aus.	Aus.
82	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

No.: número; AO: amarelo-ouro; AC: amarelo citrino; AP: amarelo-palha; SG: suis generis; L: L; T: turvo; LT: ligeiramente turvo; Dens.: densidade urinária; Pt: proteína; Glic.: glicose; CC: corpos cetônicos; Nit.: nitrito; Bil.: pigmentos biliares; Uro: urobilinogênio; Aus.: ausente; Neg.: negativo; N.: normal.

APÊNDICEO - Valores obtidos pelo exame de sedimento urinário dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Células	Cilindros	Cristais	Hemácias	Leucócitos	Muco	Bactérias	Observação
1	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+
2	...	...	...	...	...	...	...	...
3	VU+	Aus.	OC + +	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	----
4	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 02	Aus.	Aus.	----
5	VUR	Aus.	Aus.	45 – 40	00 – 01	Aus.	Aus.	----
6	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+
7	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL+
8	VU+	Aus.	OC+	04 – 06	00 – 01	Aus.	Raras	GL+
9	VU++	GF++	Aus.	02 – 03	01 – 03	PQ	Aus.	GL+
10	VU++, PR+	GF+	Aus.	01 – 03	00 – 02	Aus.	Raras	GL+
11	VUR	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	Aus.	Aus.	----
12	VU+	GF+	Aus.	45-50	03 – 07	PQ	+	GL+
13	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	---
14	...	...	...	...	...	...	...	...
15	...	...	...	...	...	...	...	...
16	VU+	Aus.	Aus.	01 – 02	00 – 01	PQ	Aus.	---
17	...	...	...	...	...	...	...	...
18	...	...	...	...	...	...	...	...
19	...	...	...	...	...	...	...	...
20	VU+	Aus.	FT + + +	01 – 02	01 – 02	PQ	Raras	---
21	...	...	...	...	...	...	...	...

(continuação)								
22	...	...	...	...	...	...	...	...
23	VU+	G+	Aus.	01 – 02	00 – 02	PQ	Raras	Raros sptz.
24	VU+	Aus.	Aus.	Abd.	02 – 03	Aus.	Raras	Raros sptz.
25	...	...	...	...	...	...	...	...
26	...	...	...	...	...	...	...	...
27	...	...	...	...	...	...	...	...
28	VU+	Aus.	FT + + +	00 – 02	00 – 01	PQ	Aus.	---
29	...	...	...	...	...	...	...	...
30	...	...	...	...	...	...	...	...
31	VU+	Aus.	FT + +	01 – 03	00 – 01	PQ	Aus.	PB +
32	...	...	...	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...	...	...	...
34	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL + +
35	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	+	GL+
36								
37	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL + +, PB +
38	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL +, raros sptz.
39	...	...	...	...	...	...	...	...
40	VU+	Aus.	FT + + +	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL +, PB +
41	VU + +	Aus.	FT + + +	00 – 02	01 – 03	PQ	Aus.	GL +, PB +
42	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL +, sptz. + +, PB +
43	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL+
44	...	...	...	...	...	...	...	...

(continuação)								
45	VU+	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL + + +, PB + +
46	...	...	...	...	...	...	...	...
47	VU +	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL+, sptz.+
48	VU + + PR + +	GF +	Aus.	Abd.	06 – 08	MQ	Aus.	GL+, sptz.+ +, PB+
49	Raras VU	Aus.	Aus.	00 – 01	00 – 01	Aus.	Aus.	----
50	VU +	GF+, raros H	Aus.	07 – 10	00 – 03	Aus.	Aus.	GL+, sptz.+
51	VU + + PR +	Aus.	Aus.	02 – 04	01 – 03	PQ	+ + +	
52	VU +	Aus.	Aus.	00 - 01	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+
53	VU +	Aus.	Aus.	05 - 01	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+, sptz.++
54	VU +	Aus.	Aus.	Raras	Raros	Aus.	Aus.	GL +
55	VU + PR +	GF+	Aus.	05 - 06	01 – 03	Aus.	Aus.	----
56	VU +	Aus.	Aus.	00 - 01	00 – 01	PQ	Aus.	GL++
57	...	...	...	...	...	...	...	...
58	VU +	Aus.	Aus.	00 - 01	00 – 01	Aus.	Aus.	----
59	...	...	...	...	...	...	...	...
60	...	...	...	...	...	...	...	...
61	VU +	Aus.	Aus.	20 - 25	00 – 01	Aus.	Aus.	----
62	Raras VU	Aus.	Aus.	00 - 01	00 – 01	Aus.	Aus.	GL++
63	Raras VU	GF+	Aus.	01 - 04	00 – 01	Aus.	Aus.	----
64	Raras VU	GF+	Aus.	00 - 01	00- 01	Aus.	Aus.	GL+
65	...	...	...	...	...	...	...	...
66	VU + +	Aus.	Aus.	00 - 01	00 - 02	–us.	Aus.	GL+

								(conclusão)
67	VU +	Aus.	Aus.	20 - 40	00- 01	Aus.	Aus.	GL+
68	...	...	...	...	...	...	...	...
69	VU +	Aus.	Aus.	00 - 01	00 -01	Aus.	Aus.	GL+ + +
70	VU +	Aus.	Aus.	Abd.	00 -02	Aus.	Aus.	GL+, sptz.+ +
71	...	...	...	...	...	...	...	...
72	VU +	Aus.	Aus.	00 - 01	00- 01	Aus.	Aus.	GL+ +
73	...	...	...	...	...	...	...	...
74	VU +	Aus.	Aus.	01 - 03	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+
75	VU +	Aus.	FT+ + +	15 - 25	00 – 01	Aus.	Aus.	GL+ +, sptz. + +
76	...	...	...	...	...	...	...	...
77	VU +	GF+	Aus.	00 - 01	00- 01	Aus.	Aus.	GL+
78	VU++	Aus.	FT++	02 – 05	01 – 02	MQ	++	----
79	...	...	...	...	...	...	...	...
80	...	...	...	...	...	...	...	...
81	VU+	GF+	Aus.	01 - 03	00 - 01	PQ	Aus.	GL+
82	...	...	...	...	...	...	...	...

No.: número; VU: células de descamação de vias urinárias; ER; epitélio renal; PR; células de pelve renal; TB: células de transição da bexiga; GF: granuloso fino, H: hialinos; FT: cristais de fosfato triplo; FA: cristais de fosfato amorfo; OC: cristais de oxalato de cálcio, Bi: cristais de bilirrubina; UA; cristais de urato amorfo; Uan: cristais de urato de amônio; PQ: pequena quantidade; MQ: moderada quantidade; GQ: grande quantidade; R: raras; H; cilindros hialinos; G: cilindros granuloso; Tr; traços; Abd: Abundantes; Sptz: espermatozoides; PB: pigmentação por bilirrubina.

APÊNDICE P - Valores obtidos de proteína, creatinina, eletrólitos urinários e fração de excreção em animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina– São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Pt urin (mg/dL)	Cr urin (mg/dL)	Relação Pt:Cr	Caurin (mg/dL)	Purin (mg/dL)	Na urin (mEq/L)	K urin (mEq/L)	FE Ca	FE P	FE Na	FE K
1	36,9	159,2	0,23	1,07	234,6	120	135	0,058640518	20,45235	0,38988	13,25515
2	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
3	39,5	146,8	0,27	2,27	84,6	100	230	...	...	...	...
4	30,6	143,2	0,21	0,78	70,2	105	115	...	...	...	...
5	22.6	222	0.10		...	...	...	...	...	...	...
6	39.3	204.8	0.19	1.29	183.6	55	140	0,079331831	29,88281	0,234677	18,7847
7	24.9	227.6	0.11	1.95	148.8	205	150	0,080709865	13,00057	0,621174	13,15572
8	40	201.2	0.20	6.15	132.6	145	145	0,279411004	16,19689	0,551805	18,13415
9	23.4	149.2	0.16	2.16	132	185	130	0,127572598	19,93732	0,919087	21,30723
10	62.4	113.2	0.55	3.61	237.6	230	180	0,414509115	55,37629	1,618134	45,64193
11	19.2	122	0.16	1	88.2	185	200	0,119225037	20,41273	1,427194	49,18033
12	30.8	441.6	0.07	5.39	75	320	300	0,141793865	8,011177	0,580639	21,77397
13	54.2	250.4	0.22	0.72	244.8	70	130	0,032062579	19,02645	0,16899	10,47251
14	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
15	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
16	54.8	353.6	0.15	1.62	243.6	150	165	0,063412745	20,47694	0,353964	11,14725
17	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
18	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
19	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...

(continuação)											
20	37.3	225.6	0.17	1.19	322.2	170	265	0,059110074	24,17885	0,587696	25,66818
21	...	...	...		...	...	...		...	...	...
22	...	...	...		...	...	...		...	...	...
23	101.5	198	0.51	1.95	273.6	120	175	0,093888237	22,146	0,376825	18,85522
24	72.4	298.4	0.24	0.83	191.4	190	105	0,044862925	21,74308	0,650969	14,07507
25	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
26	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
27	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
28	37.2	201.6	0.18	1.11	332.4	315	200	0,050155437	16,86282	0,923342	16,53439
29	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
30	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
31	53.6	302.4	0.18	0.82	260.4	255	235	0,026946215	15,70164	0,524618	15,70767
32	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
33	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
34	33.8	277.2	0.12	1.18	267	155	175	0,040191619	18,13318	0,345529	13,71779
35	38.9	251.6	0.15	2.1	370.2	190	230	0,088440603	26,92727	0,512909	17,00743
36	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
37	50.9	439.2	0.12	2.3	316.8	95	165	0,067982724	18,35544	0,18203	12,33011
38	78.1	285.6	0.27	0.94	186	340	115	0,045694334	14,13112	1,06265	12,60028
39	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
40	32.8	204	0.16	0.77	236.4	165	150	0,048499288	25,52964	0,616808	19,43881
41	35.2	313.6	0.11	1.36	332.4	145	210	0,039081039	12,62167	0,271126	10,88755
42	98.8	280.4	0.35	0.9	222	115	140	0,041245426	17,96921	0,342417	13,41518
43	32.2	210.4	0.15	2.05	330.6	100	155	0,097938297	25,10962	0,309622	14,15032

(continuação)											
44	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
45	175.5	371.6	0.47	1.76	294.6	165	160	0,047563021	15,37038	0,258947	9,275328
46	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
47	64.8	263.6	0.25	2.34	102.6	140	130	0,124626531	10,67092	0,427127	10,91959
48	186	156.4	1.19	1.99	93.6	165	100	0,191251926	15,91524	0,852728	15,88619
49	20.10	229.6	0.09	1.84	160.2	240	185	0,093707427	12,68609	0,662366	17,98882
50	87	237.2	0.37	1.48	117	215	105	0,086036591	15,12817	0,703604	11,89099
51	132.9	256.8	0.52	0.6	153.6	135	135	0,037888356	18,54878	0,476967	15,70276
52	14.4	121.6	0.12	1.37	147.6	180	175	0,121474729	25,33423	0,906487	27,74622
53	103.8	285.6	0.36	0.9	178.8	190	160	0,049261948	20,20015	0,571849	16,38155
54	93.6	143.6	0.65	1.27	164.4	190	105	0,105047644	31,63392	0,919441	18,19331
55	17.8	79.2	0.22	1.79	60.6	130	65	0,301871796	15,38329	1,266014	20,92712
56	24.8	162.4	0.15	1.67	168.6	250	170	0,113418212	18,42918	0,893274	19,96013
57	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
58	12.5	141.6	0.09	0.86	89.4	235	140	0,066030674	9,887466	1,067842	21,42557
59	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
60	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
61	83.7	184	0.45	2.78	207.8	135	140	0,207526372	24,41217	0,518188	17,93239
62	251.1	203.2	1.24	1.32	137.4	50	95	0,075977345	14,82853	0,164261	9,350394
63	25.8	169.6	0.15	0.66	213.6	125	130	0,057298298	31,03328	0,588054	20,21563
64	31.2	137.6	0.23	1.71	163.8	160	160	0,133202194	23,1468	0,718357	23,46207
65	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
66	30.6	146	0.21	1.43	210.6	175	160	0,104096354	25,13604	0,675285	19,36513
67	25.8	133.6	0.19	0.91	136.8	150	115	0,062405914	20,99102	...	...

(conclusão)											
68	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
69	105.6	160	0.66	0.71	115.8	135	80	0,050014988	12,62199	0,515686	10,15119
70	145.2	169.6	0.86	1.09	130.2	100	95	0,083797277	16,62603	0,452648	12,04042
71	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
72	64.8	214.4	0.30	1.35	91.8	130	95	0,077150182	10,42365	0,518924	13,84678
73	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
74	25.2	220	0.11	1.74	151.8	135	125	0,067687104	10,22222	0,367065	9,900138
75	131.1	188.4	0.70	2.34	91.2	135	130	0,086044816	9,831133	0,431155	14,17008
76	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
77	22.6	222	0.10	1.67	136.2	105	150	0,105682268	20,78728	0,445151	26,15519
78	23.4	237.2	0.10	2.57	91.2	70	130	0,109631357	8,6218	0,212985	11,88178
79	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
80	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...
81	13,2	74,0	0,18	1,70	70,2	100	175	0,253263019	20,49662	0,989648	54,87263
82	...	...	...		...	...	...	...	...	...	...

Pt urin: proteína urinária; Cr urin: creatinina urinária; Pt:Cr: relação proteína e creatinina urinária; Ca urin: calico urinário; P urin: fósforo urinário; Na urin: sódio urinário; K urin: potássio urinário; FE Ca: fração de excreção urinária de cálcio; FE P: fração de excreção urinária de fósforo; FE Na: fração de excreção urinária de sódio; FE K: fração de excreção urinária de potássio.

APÊNDICE Q -Valores obtidos de pressão arterial dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Temperamento	FC (BPM)	PAS 1 (mmHg)	PAS 2 (mmHg)	PAS 3 (mmHg)	PAS 4 (mmHg)	PAS 5 (mmHg)	Observações
1	Tenso	190	160	160	160	160	160	sem observações
2	Tenso	160	160	150	140	130	140	sem observações
3		...	...	...	...	...	...	sem observações
4	tranquilo	160	120	120	120	120	120	Uso de atenolol
5		...	...	...	...	...	...	sem observações
6	tranquilo	220	130	130	130	130	140	sem observações
7	tranquilo	200	160	160	160	160	150	sem observações
8	tranquilo	200	120	120	130	130	130	sem observações
9	tranquilo	180	120	120	120	120	120	sem observações
10		...	...	...	...	...	...	sem observações
11	tranquilo	180	140	140	140	140	140	sem observações
12	tranquilo	200	150	140	140	140	140	sem observações
13	agitado	180	130	130	130	130	130	sem observações
14	Tenso	200	140	140	140	140	140	sem observações
15	Tenso	240	140	140	130	140	140	sem observações
16	tranquilo	170	120	140	140	150	140	sem observações
17	tranquilo	170	130	130	130	130	130	sem observações
18	tranquilo	220	140	140	140	130	130	sem observações
19	tranquilo	220	150	160	150	140	140	sem observações
20	tranquilo	220	120	120	110	110	110	sem observações
21	tranquilo	220	150	140	140	140	140	sem observações

								(continuação)
22	agitado	220	140	140	140	140	150	sem observações
23	tranquilo	220	190	180	180	180	180	sem observações
24	Tenso	...	160	160	160	160	150	sem observações
25	Tenso	300	160	160	150	150	150	sem observações
26	tranquilo	...	150	150	160	160	160	sem observações
27	tranquilo	240	140	130	130	130	130	sem observações
28	Tenso	...	150	150	150	140	140	sem observações
29	Tenso	..	160	150	150	150	140	sem observações
30	agitado	...	160	160	160	160	150	sem observações
31	agitado	180	150	150	150	...	...	sem observações
32	agitado	140	120	120	120	110	110	sem observações
33	tranquilo	140	120	120	110	110	110	sem observações
34	Tenso	220	130	130	130	120	120	sem observações
35	Tenso	180	140	140	140	130	130	sem observações
36	Tenso	130	140	130	130	130	130	sem observações
37	Tranquilo	117	100	100	110	110	110	sem observações
38	Agitado	180	160	160	160	170	170	sem observações
39	Agitado	180	160	160	160	160	160	sem observações
40	Tranquilo	180	120	120	120	120	120	sem observações
41	Tranquilo	220	130	130	130	130	140	sem observações
42	Tranquilo	160	140	140	140	140	130	sem observações
43	Tranquilo	160	130	130	130	130	140	sem observações
44	Agitado	160	...	...	...	...	...	muito agitado
45	Tranquilo	200	120	120	120	120	120	sem observações

								(continuação)
46	Tranquilo	180	140	140	140	140	140	sem observações
47	Tranquilo	180	110	110	100	110	110	sem observações
48	Tenso	160	170	170	170	170	160	sem observações
49	Tranquilo	160	110	110	110	105	105	sem observações
50	Tranquilo	240	110	110	110	110	110	sem observações
51	Agitado	240	130	130	140	140	140	sem observações
52	Tranquilo	220	110	110	110	110	100	sem observações
53	Tenso	180	160	160	160	160	170	sem observações
54	Agitado	220	180	180	170	170	170	sem observações
55	Tranquilo	220	110	110	110	110	110	sem observações
56	Tenso	140	140	140	150	150	150	sem observações
57	Tenso	180	140	140	140	140	140	sem observações
58	Tranquilo	160	110	110	110	100	100	sem observações
59	Tranquilo	180	120	120	120	120	120	sem observações
60	Agitado	180	110	110	110	...	...	sem observações
61	Tranquilo	160	110	110	110	110	100	sem observações
62	Tenso	200	130	130	130	130	120	sem observações
63	Tenso	200	150	150	140	140	140	sem observações
64	Tranquilo	180	100	100	100	110	110	sem observações
65	Agitado	240	160	160	160	160	150	sem observações
66	Agitado	170	150	150	150	150	150	sem observações
67	Agitado	160	120	120	120	110	110	sem observações
68	Agitado	260	160	...	...	...	...	muito agitado
69	Tenso	160	140	140	140	140	140	sem observações

								(conclusão)
70	Agitado	180	190	200	200	200	200	muito agitado
71	Tenso	190	160	160	160	150	150	sem observações
72	Tenso	200	160	150	150	150	150	sem observações
73	Tenso	160	170	160	160	150	150	sem observações
74	Tranquilo	200	120	120	120	110	130	sem observações
75	Tranquilo	120	130	130	120	120	120	sem observações
76	Tenso	160	120	120	120	120	120	sem observações
77	Tenso	220	160	160	160	...	...	sem observações
78	Agitado	200	160	160	150	150	150	sem observações
79	Agitado	220	170	170	170	160	160	sem observações
80	Tenso	160	140	130	140	140	140	sem observações
81	Tranquilo	220	130	130	120	130	130	Uso de atenolol
82	Tranquilo	160	110	120	120	120	120	sem observações

No.: número, bat.: batimento; PAS: Pressão arterial sistêmica; mmHg: milímetros de mercúrio.

APÊNDICE R - Parâmetros eletrocardiográficos dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina– São Paulo – 2014.

(continua)

No.	FC (BPM)	Ritmo	Eixo	Onda P (s)	Onda P (mV)	Seg.PR (s)	Comp. QRS (s)	Comp. QRS (mV)	Int. QT	Onda T	Seg. ST
1	190	Sinusal	+90 e +120°	0.03	0.1	0.06	0.02	0.2	0.16	s/ alt.	Nivelado
2	160	Sinusal	-30 e -60°	0.03	0.2	0.08	0.04	0.05	0.16	>0,3 mV	Nivelado
3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
4	160	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.2	0.08	0.03	0.55	0.16	s/ alt.	Nivelado
5	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
6	220	Sinusal	+30 e +60°	0.03	0.2	0.06	0.02	0.4	0.14	s/ alt.	Nivelado
7	200	Sinusal	0 e -30°	0.04	0.2	0.08	0.02	0.15	0.14	s/ alt.	Nivelado
8	200	Sinusal	-90 e -120°	0.03	0.15	0.06	0.03	0	0.13	s/ alt.	Nivelado
9	180	Sinusal	-90 e -120°	0.03	0.2	0.1	0.03	0.1	0.12	s/ alt.	Nivelado
10	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
11	180	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.15	0.08	0.03	0.35	0.15	s/ alt.	Nivelado
12	200	Sinusal	-90 e -120°	0.03	0.15	0.08	0.06	0.1	0.18	s/ alt.	Nivelado
13	180	Sinusal	+120 e +150°	0.03	0.15	0.08	0.03	0.2	0.13	s/ alt.	Nivelado
14	200	Sinusal	-60 e -90°	0.04	0.1	0.08	0.03	0.1	0.16	s/ alt.	Nivelado
15	240	TS	-30 e -60°	0.03	0.15	0.08	0.03	0.15	0.12	s/ alt.	Nivelado
16	170	Sinusal	-30 e -60°	0.03	0.05	0.07	0.03	0.1	0.16	s/ alt.	Nivelado
17	170	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.15	0.08	0.02	0.15	0.15	s/ alt.	Nivelado
18	220	Sinusal	+90 e +120°	0.03	0.1	0.08	0.02	0.3	0.14	s/ alt.	Nivelado
19	220	Sinusal	0 e +30°	0.05	0.3	0.08	0.03	0.8	0.15	Bifásica	Nivelado
20	220	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.15	0.07	0.03	0.4	0.16	s/ alt.	Nivelado
21	220	Sinusal	+90 e +120°	0.03	0.15	0.07	0.02	0.2	0.12	s/ alt.	Nivelado
22	220	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.06	0.03	0.2	0.14	s/ alt.	Nivelado
23	220	Sinusal	0°	0.03	0.2	0.07	0.02	0.7	0.12	s/ alt.	Nivelado
24	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

(continuação)											
25	300	TS	-30 e -60°	0.03	0.15	0.08	0.02	0	0.1	s/ alt.	Nivelado
26	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
27	240	TS	0 e +30°	0.03	0.1	0.07	0.03	0.35	0.14	s/ alt.	Nivelado
28	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
29	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
30	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
31	180	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.06	0.03	0.1	0.16	s/ alt.	Nivelado
32	140	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.15	0.08	0.02	0.3	0.16	s/ alt.	suprad. de até 0,1 mV
33	140	AS	-150 e -180°	0.04	0.15	0.08	0.04	0.25	0.18	s/ alt.	Nivelado
34	220	Sinusal	-150 e -180°	0.04	0.1	0.07	0.03	0.05	0.14	s/ alt.	Nivelado
35	180	Sinusal	-150 e -180°	0.03	0.2	0.06	0.04	0.15	0.16	s/ alt.	Nivelado
36	130	AS	-90 e -120°	0.04	0.15	0.07	0.06	0.05	0.16	s/ alt.	Nivelado
37	117	AS	-90 e -120°	0.04	0.1	0.08	0.05	0.2	0.17	s/ alt.	suprad. de até 0,1 mV
38	180	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.15	0.07	0.03	0.25	0.16	s/ alt.	Nivelado
39	180	Sinusal	+60 e +90°	0.06	0.25	0.08	0.03	0.5	0.16	s/ alt.	Nivelado
40	180	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.1	0.07	0.02	0.25	0.15	s/ alt.	Nivelado
41	220	Sinusal	-60 e -90°	0.04	0.2	0.08	0.03	0.1	0.13	s/ alt.	Nivelado
42	160	Sinusal	0 e +30°	0.03	0.2	0.07	0.03	0.3	0.17	0,3 mV	Nivelado
43	160	AS	-60 e -90°	0.04	0.15	0.07	0.03	0.2	0.17	s/ alt.	Nivelado
44	160	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.1	0.08	0.03	0.3	0.17	s/ alt.	Nivelado
45	200	Sinusal	+60 e +90°	0.035	0.2	0.08	0.03	0.7	0.16	s/ alt.	Nivelado
46	180	Sinusal	+60 e +90°	0.03	0.2	0.08	0.02	0.3	0.15	s/ alt.	Nivelado
47	180	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.09	0.03	0.3	0.14	s/ alt.	Nivelado
48	160	Sinusal	+60 e +90°	0.05	0.2	0.08	0.04	0.4	0.16	s/ alt.	Nivelado
49	160	Sinusal	-120 e -150°	0.04	0.15	0.09	0.03	0.05	0.14	s/ alt.	suprad. de até 0,1 mV

(continuação)										
50	240	TS	+90 e +120°	0.04	0.1	0.06	0.03	0.15	0.14	s/ alt. nivelado
51	240	TS	-90 e -120°	0.04	0.15	0.06	0.06	0.1	0.14	s/ alt. nivelado
52	220	Sinusal	+90 e +120°	0.03	0.1	0.06	0.03	0.3	0.12	s/ alt. nivelado
53	180	Sinusal	+30 e +60°	0.06	0.1	0.1	0.04	0.2	0.18	s/ alt. nivelado
54	220	Sinusal	0 e -30°	0.03	0.1	0.07	0.03	0.4	0.14	Bifásica nivelado
55	220	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.15	0.08	0.04	0.6	0.15	s/ alt. nivelado
56	140	Sinusal	+60 e +90°	0.02	0.1	0.08	0.02	0.25	0.17	s/ alt. nivelado
57	180	Sinusal	+120 e +150°	0.04	0.2	0.08	0.03	0.2	0.16	s/ alt. nivelado
58	160	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.08	0.02	0.2	0.18	s/ alt. nivelado
59	180	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.08	0.03	0.4	0.14	s/ alt. nivelado
60	180	Sinusal	+90 e +120°	0.03	0.05	0.06	0.02	0.1	0.13	s/ alt. nivelado
61	160	AS	+30 e +60°	0.03	0.15	0.08	0.02	0.2	0.18	s/ alt. nivelado
62	200	Sinusal	+90 e +120°	0.04	0.15	0.07	0.04	0.3	0.16	s/ alt. nivelado
63	200	Sinusal	0 e -30°	0.03	0.1	0.07	0.02	0.05	0.14	s/ alt. nivelado
64	180	Sinusal	+90 e +120°	0.06	0.2	0.08	0.03	0.3	0.15	0,3 mV nivelado
65	240	TS	+60 e +90°	0.05	0.2	0.06	0.03	0.4	0.15	s/ alt. nivelado
66	170	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.2	0.07	0.04	0.7	0.18	Bifásica nivelado
67	160	Sinusal	0 e +30°	0.04	0.1	0.08	0.02	0.2	0.14	s/ alt. nivelado
68	260	TS	+30 e +60	0.06	0.2	0.08	0.03	0.4	0.16	0,3 mV nivelado
69	160	AS	-60 e -90°	0.03	0.1	0.08	0.02	0.05	0.17	s/ alt. nivelado
70	180	Sinusal	+30 e +60°	0.06	0.2	0.08	0.03	0.5	0.16	s/ alt. nivelado
71	190	Sinusal	0 e -30°	0.02	0.15	0.08	0.03	0.15	0.16	s/ alt. nivelado
72	200	Sinusal	+60 e +90°	0.06	0.2	0.08	0.02	0.5	0.16	s/ alt. nivelado
73	160	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.15	0.07	0.03	0.3	0.16	s/ alt. nivelado
74	200	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.1	0.07	0.03	0.3	0.14	s/ alt. nivelado
75	120	AS	+30 e +60°	0.03	0.1	0.08	0.03	0.5	0.19	s/ alt. nivelado
76	160	Sinusal	60°	0.02	0.05	0.08	0.04	0.15	0.16	s/ alt. nivelado
77	220	Sinusal	-150 e -180°	0.02	0.1	0.1	0.05	0.05	0.14	s/ alt. nivelado

(conclusão)										
78	200	Sinusal	0 e +30°	0.04	0.15	0.07	0.03	0.2	0.12	s/ alt. nivelado
79	220	Sinusal	-150 e -180°	0.04	0.15	0.06	0.03	0	0.12	s/ alt. nivelado
80	160	Sinusal	+30 e +60°	0.04	0.2	0.09	0.03	0.5	0.16	s/ alt. nivelado
81	220	Sinusal	-30 e -60°	0.03	0.15	0.08	0.02	0.05	0.12	s/ alt. nivelado
82	160	Sinusal	+60 e +90°	0.04	0.15	0.09	0.04	0.4	0.18	Bisásico nivelado

No. número; FC: frequência cardíac; BPM: batimento por minute; Seg.PR: segment PR; Comp. QRS: complex QRS; Seg.ST: segment st; Int. QT: Intervalo QT; TS: taquicardia sinusal; AS: arritmia sinusal; suprad.: supradesnivelado; s/alt.: sem alterações.

APÊNDICE S - Parâmetros ecocardiográficos do ventrículo esquerdo dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante felina – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	FC (BPM)	Ritmo	SIVAo (cm)	SIVd (cm)	Movimento SIV	PLVEd (cm)	Movimento PLVE	Relação septo/parede	DVEd (cm)	DVEs (cm)	DVDd (cm)	DVDs (cm)	Fe (%)	Fej (%)
1	164	Regular	0.48	0.33	normal	0.31	normal	1.06	1.21	0.59	..	...	51%	0.86
2	130	Irregular	0.39	0.4	normal	0.4	normal	1.00	1.51	0.83	...	...	45%	0.8
3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
4	250	Irregular	0.68	0.63	normal	0.54	normal	1.17	1.47	0.72	...	...	51%	0.85
5	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
6	216	Regular	0.62	0.62	normal	0.52	normal	1.19	1.13	0.49	...	...	57%	0.9
7	182	Regular	0.74	0.66	aumentado	0.55	aumentado	1.20	1.51	0.52	...	...	66%	0.95
8	266	Regular	0.77	0.6	normal	0.54	normal	1.11	1.1	0.51	...	...	53%	0.88
9	208	Regular	0.73	0.6	aumentado	0.49	aumentado	1.22	1.03	0.38	...	...	63%	0.94
10	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
11	216	Regular	0.61	0.49	normal	0.44	normal	1.11	1.36	0.68	...	...	50%	0.85
12	F	Sim	2.9	204	regular	0.4	0.4	normal	0.42	normal	0.95	1.13	0.5	...
13	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
14	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
15	219	Regular	0.44	0.41	normal	0.4	normal	1.03	1.37	0.61	...	...	56%	0.89
16	200	Regular	0.37	0.36	aumentado	0.37	aumentado	0.97	1.24	0.45	...	...	63%	0.94
17	225	Regular	0.35	0.42	normal	0.42	normal	1.00	1.14	0.46	...	...	59%	0.92
18	205	Regular	0.45	0.44	normal	0.41	normal	1.07	1.34	0.55	...	...	59%	0.91
19	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
20	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
21	225	Regular	0.47	0.42	normal	0.41	normal	1.02	1.35	0.58	...	...	56%	0.9
22	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
23	183	Regular	0.47	0.42	normal	0.39	normal	1.08	1.26	0.52	...	...	59%	0.91

(continuação)													
24	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
25	162	Regular	0.42	0.43	normal	0.44	normal	0.98	1.39	0.69	...	...	50% 0.85
26	146	Regular	0.47	0.48	normal	0.38	normal	1.26	1.62	0.85	...	...	47% 0.82
27	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
28	135	Regular	0.43	0.42	normal	0.4	normal	1.05	1.38	0.64	...	...	53% 0.87
29	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
30	175	Regular	0.49	0.45	normal	0.41	normal	1.10	1.62	0.72	...	...	56% 0.89
31	216	Regular	0.46	0.48	normal	0.44	normal	1.09	1.44	0.65	...	...	54% 0.88
32	235	Regular	0.39	0.42	normal	0.4	normal	1.05	1.62	0.79	...	...	51% 0.85
33	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
34	159	Regular	0.32	0.33	normal	0.34	normal	0.97	1.48	0.73	...	...	51% 0.85
35	175	Regular	0.48	0.44	normal	0.38	normal	1.16	1.37	0.6	...	...	56% 0.9
36	198	Regular	0,39	0,34	normal	0,34	normal	1,00	1,3	0,59	...	...	54% 0,88
37	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
38	152	Regular	0,4	0,44	normal	0,41	normal	1,07	1,47	0,79	...	...	46% 0,81
39	175	Regular	0,49	0,43	normal	0,4	normal	1,08	1,23	0,67	...	...	46% 0,81
40	180	Regular	0,48	0,46	normal	0,43	normal	1,07	1,71	0,85	...	...	50% 0,84
41	219	Regular	0,41	0,4	normal	0,38	normal	1,05	1,26	0,58	...	...	54% 0,88
42	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
43	187	Regular	0,45	0,45	normal	0,45	normal	1,00	1,16	0,51	...	...	54% 0,88
44	183	Regular	0,46	0,47	normal	0,4	normal	1,18	1,87	1,01	...	...	46% 0,8
45	172	Regular	0,49	0,39	normal	0,39	normal	1,00	1,54	0,81	...	...	47% 0,82
46	166	Regular	0,47	0,41	aumentado	0,4	aumentado	1,03	1,25	0,49	...	...	60% 0,92
47	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
48	183	Regular	0.46	0.47	normal	0.4	normal	1.18	1.87	1.01	...	...	46% 0.8
49	172	Regular	0.49	0.39	normal	0.39	normal	1.00	1.54	0.81	...	...	47% 0.82

(continuação)

50	166	Regular	0.47	0.41	aumentado	0.4	aumentado	1.03	1.25	0.49	...	...	60%	0.92
51	157	Regular	0.44	0.43	normal	0.44	normal	0.98	1.33	0.72	...	...	46%	0.81
52	193	Regular	0.48	0.49	normal	0.49	normal	1.00	1.29	0.62	...	...	52%	0.86
53	153	Regular	0.45	0.48	normal	0.43	normal	1.12	1.52	0.79	...	...	48%	0.83
54	225	Regular	0.4	0.39	normal	0.38	normal	1.03	1.36	0.56	...	...	58%	0.91
55	152	Regular	0,49	0,47	normal	0,42	normal	1,12	1,44	0,65	...	...	55%	0,88
56	159	Regular	0,4	0,37	normal	0,39	normal	0,95	1,34	0,74	...	...	45%	0,8
57	204	Regular	0,49	0,45	normal	0,47	normal	0,96	1,46	0,7	...	...	52%	0,86
58	225	Regular	0,49	0,49	normal	0,45	normal	1,09	1,31	0,64	...	...	51%	0,85
59	242	Regular	0,49	0,46	aumentado	0,42	aumentado	1,10	1,38	0,51	...	...	63%	0,93
60	180	Regular	0,49	0,48	normal	0,44	normal	1,09	1,59	0,77	...	...	52%	0,86
61	204	Regular	0.49	0.45	normal	0.47	normal	0.96	1.46	0.7	...	...	52%	0.86
62	225	Regular	0.49	0.49	normal	0.45	normal	1.09	1.31	0.64	...	...	51%	0.85
63	242	Regular	0.49	0.46	aumentado	0.42	aumentado	1.10	1.38	0.51	...	...	63%	0.93
64	180	Regular	0.49	0.48	normal	0.44	normal	1.09	1.59	0.77	...	...	52%	0.86
65	193	Regular	0.49	0.49	normal	0.49	normal	1.00	1.68	0.78	...	...	54%	0.87
66	169	Regular	0.46	0.45	normal	0.45	normal	1.00	1.53	0.81	...	...	47%	0.82
67	258	Regular	0.49	0.45	normal	0.4	normal	1.13	1.21	0.55	...	...	54%	0.88
68	250	Regular	0.49	0.49	aumentado	0.49	aumentado	1.00	1.3	0.5	...	...	61%	0.93
69	205	Regular	0.46	0.46	aumentado	0.45	aumentado	1.02	1.67	0.58	...	...	65%	0.94
70	222	Regular	0,49	0,43	aumentado	0,42	aumentado	1,02	1,3	0,45	...	...	65%	0,94
71	204	Regular	0,4	0,4	normal	0,42	normal	0,95	1,13	0,5	...	...	55%	0,89
72	239	Regular	0,47	0,47	normal	0,46	normal	1,02	1,5	0,61	...	...	59%	0,91
73	240	Regular	0.85	0.8	normal	0.76	normal	1.05	1.3	0.6	...	...	57%	0.9
74	135	Regular	0.62	0.39	normal	0.38	normal	1.03	1.45	0.73	...	...	49%	0.84
75	161	Regular	0.62	0.58	normal	0.46	normal	1.26	1.3	0.66	...	...	49%	0.84

													(conclusão)
76	175	Regular	0.73	0.49	normal	0.46	normal	1.07	1.54	0.75	...	...	51% 0.85
77	208	Regular	0.66	0.69	normal	0.64	normal	1.08	1.46	0.91	...	...	38% 0.72
78	187	Regular	0.72	0.59	Normal	0.53	normal	1.11	1.1	0.51	...	...	53% 0.88
79	172	Regular	0.73	0.61	aumentado	0.52	aumentado	1.17	1.1	0.37	...	...	66% 0.95
80	159	Regular	0.49	0.51	Normal	0.4	normal	1.28	1.21	0.59	...	...	51% 0.86
81	175	Regular	0.81	0.71	Normal	0.47	normal	1.51	1.42	0.93	...	...	35% 0.68
82	197	Regular	0.49	0.5	aumentado	0.45	aumentado	1.11	1.14	0.41	...	...	63% 0.94

No.: número; SIVd: septo interventricular em diástole; SIV: septo interventricular; PLVEd: parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; DVEd: diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole; DVEs: diâmetro de ventrículo esquerdo em sístole; DVDs: diâmetro do ventrículo direito em sístole; DVDd: diâmetro do ventrículo direito em diástole; Fej: fração de ejeção; Fe: fração de encurtamento.

APÊNDICE T–Parâmetros ecocardiográficos do átrio esquerdo dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante –
São Paulo – 2014.

(continua)

No.	ModoM- Ao	ModoM- AE	ModoM- AE/Ao	ModoM- Ao/AE	ModoB- AD	ModoB- Ao	ModoB- AE	ModoB- AE/Ao
1	1.01	0.98	0.97	1.03	normal	0.76	0.84	1.11
2	0.94	1.09	1.16	0.86	normal	0.8	0.99	1.24
3	...	...	...	...	...	...	...	...
4	1.02	1.62	1.59	0.63	normal	0.83	1.57	1.89
5	...	...	...	...	...	...	...	...
6	0.94	1.24	1.32	0.76	normal	0.77	1.03	1.34
7	1.11	1.65	1.49	0.67	normal	0.95	1.45	1.53
8	0.92	1.49	1.62	0.62	normal	0.87	1.44	1.66
9	0.97	1.31	1.35	0.74	normal	0.79	0.86	1.09
10	...	...	...	...	...	...	...	...
11	1.02	1.34	1.31	0.76	normal	0.86	0.98	1.14
12	...	55%	0.89	0.88	normal	Normal	normal	normal
13	...	...	...	...	...	...	...	...
14	...	...	...	...	...	...	...	...
15	0.99	1.29	1.30	0.77	normal	0.74	1	1.35
16	0.82	1.05	1.28	0.78	normal	0.82	0.93	1.13
17	0.9	1.16	1.29	0.78	normal	0.73	0.88	1.21
18	0.84	1.17	1.39	0.72	normal	0.79	0.95	1.20
19	...	...	...	...	...	...	...	...
20	...	...	...	...	...	...	...	...
21	1.02	1.23	1.21	0.83	normal	0.87	1.17	1.34
22	...	...	...	...	...	...	...	...

(continuação)								
23	1.06	1.21	1.14	0.88	normal	0.91	1.2	1.32
24	...	...	...	...	...	...	...	...
25	0.92	1.2	1.30	0.77	normal	0.67	0.93	1.39
26	0.88	1.04	1.18	0.85	normal	0.67	0.89	1.33
27	...	...	...	...	...	...	...	...
28	0.99	1.35	1.36	0.73	normal	0.9	1.17	1.30
29	...	...	...	...	...	...	...	...
30	1.1	1.38	1.25	0.80	normal	1.08	1.37	1.27
31	0.97	1.18	1.22	0.82	normal	1.08	1.18	1.09
32	0.88	1.12	1.27	0.79	normal	0.85	1.1	1.29
33	...	...	...	...	...	...	...	...
34	0.85	0.97	1.14	0.88	normal	0.81	0.89	1.10
35	1.01	1.07	1.06	0.94	normal	0.88	0.83	0.94
36	0,87	1,15	1,32	0,76	normal	0,7	0,86	1,23
37	...	...	...	...	...	...	...	...
38	1,03	1,29	1,25	0,80	normal	0,92	1,27	1,38
39	1,01	1,2	1,19	0,84	normal	0,97	1,21	1,25
40	0,96	1,12	1,17	0,86	normal	0,96	1,15	1,20
41	0,88	1,14	1,30	0,77	normal	0,84	1,1	1,31
42	...	...	...	...	...	...	...	...
43	0,83	1,01	1,22	0,82	normal	0,89	0,94	1,06
44	...	...	...	...	normal	0,87	1,27	1,46
45	0,94	1,14	1,21	0,82	normal	0,94	1,02	1,09
46	1,03	1,25	1,21	0,82	normal	0,86	1,02	1,19
47	...	...	...	...	...	...	...	...
48	...	...	...	...	normal	0.87	1.27	1.46

(continuação)								
49	0.94	1.14	1.21	0.82	normal	0.94	1.02	1.09
50	1.03	1.25	1.21	0.82	normal	0.86	1.02	1.19
51	0.94	1.14	1.21	0.82	normal	0.89	1.02	1.15
52	0.95	1.11	1.17	0.86	normal	0.87	1.07	1.23
53	...	...	...	...	normal	0.72	1.06	1.47
54	0.98	1.18	1.20	0.83	normal	0.94	1.11	1.18
55	1,08	1,4	1,30	0,77	normal	1,08	1,34	1,24
56	1,03	1,26	1,22	0,82	normal	0,79	0,91	1,15
57	1	1,19	1,19	0,84	normal	0,87	1	1,15
58	1	1,21	1,21	0,83	normal	1	1,25	1,25
59	1,09	1,43	1,31	0,76	normal	1	1,21	1,21
60	1,04	1,27	1,22	0,82	normal	0,93	1,11	1,19
61	1	1.19	1.19	0.84	normal	0.87	1	1.15
62	1	1.21	1.21	0.83	normal	1	1.25	1.25
63	1.09	1.43	1.31	0.76	normal	1	1.21	1.21
64	1.04	1.27	1.22	0.82	normal	0.93	1.11	1.19
65	1	1.35	1.35	0.74	normal	0.89	1.04	1.17
66	1.02	1.26	1.24	0.81	normal	0.84	1.13	1.35
67	1.07	1.28	1.20	0.84	normal	0.71	0.8	1.13
68	1.15	1.48	1.29	0.78	normal	0.88	1.09	1.24
69	1.21	1.49	1.23	0.81	normal	1.15	1.63	1.42
70	0,94	1,34	1,43	0,70	normal	0,92	1,21	1,32
71	0,88	1	1,14	0,88	normal	0,98	1,22	1,24
72	1,02	1,28	1,25	0,80	normal	0,77	0,97	1,26
73	1.15	1.9	1.65	0.61	normal	1	1.61	1.61
74	1	1.15	1.15	0.87	normal	0.8	1.06	1.33

								(conclusão)
75	1.04	1.15	1.11	0.90	normal	0.95	0.98	1.03
76	...	...	...	...	normal	0.92	1.13	1.23
77	0.87	2.5	2.87	0.35	normal	0.84	2.26	2.69
78	1.09	1.38	1.27	0.79	normal	1.14	1.35	1.18
79	1.13	1.31	1.16	0.86	normal	1.12	1.2	1.07
80	0.96	1.14	1.19	0.84	normal	0.77	1.02	1.32
81	1.03	1.93	1.87	0.53	normal	0.84	1.59	1.89
82	0.82	1.03	1.26	0.80	normal	0.66	0.77	1.17

Modo M-Ao: aorta em modo M; Modo M-AE: átrio esquerdo em modo M; Modo M Ao/AE: relação aorta sobre átrio esquerdo em modo M; BD-Ao: aorta em modo bidimensional; Modo BD-AE: átrio esquerdo em modo bidimensional; Modo BD- Ao/AE: relação átrio esquerdo sobre aorta em modo bidimensional.

APÊNDICE U – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler pulsado dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante – São Paulo – 2014.

(continua)

No.	Fl. Aort. Vel. Máx.(m/s)	Fl. Aort. Gradiente de pressão (mmHg)	Fl. Pulm. Vel. Máx (m/s)	Fl. Pulm. Gradiente de pressão (mmHg)	TRIV (ms)	Vel. Máx. Onda E VM (m/s)	Vel. Máx. Onda A VM (m/s)	Relação E/A VM
1	0.81	2.64	0.6	1.42	65	0.86	0.94	0.91
2	1.02	4.19	0.92	3.41	44	0.65	0.75	0.87
3	...	...	...	...	...	...	...	...
4	1.06	4.46	1.05	4.43	47	0.75	0.5	1.50
5	...	...	...	...	...	...	...	...
6	0.76	2.3	0.88	3.13	52	0.71	0.65	1.09
7	3.99	63.83	0.85	2.9	30	1.65	fusão	fusão
8	1.01	4.05	0.93	3.48	52	0.75	0.58	1.29
9	1.32	6.96	0.88	3.13	43	1.04	0.67	1.55
10	...	...	...	...	...	...	...	...
11	1.11	4.95	0.94	3.57	42	0.72	0.47	1.53
12	1	4.04	0.86	2.96	63	0.41	0.56	0.73
13	1.26	6.34	1.21	5.86	39	1.18	fusão	fusão
14	1.5	8.97	1.03	4.23	42	0.92	0.51	1.80
15	1.1	4.86	1.28	6.58	37	0.86	0.59	1.46

(continuação)								
16	0.72	2.07	0.96	3.66	40	1.08	fusão	fusão
17	1.1	4.86	1.28	6.58	37	0.86	0.59	1.46
18	0.89	3.15	1.33	7.08	39	0.87	0.62	1.40
19	0.92	3.44	1.16	5.39	47	0.82	0.47	1.74
20	0.69	1.92	0.78	2.41	53	0.39	0.42	0.93
21	1	4.04	0.91	3.3	41	0.7	0.44	1.59
22	1.21	5.84	0.87	3.04	58	0.84	0.58	1.45
23	0.73	2.12	0.82	2.72	46	0.46	0.38	1.21
24	...	...	...	...	...	...	...	...
25	1.7	11.6	0.99	3.94	36	0.76	0.46	1.65
26	1.21	5.84	0.87	3.04	58	0.84	0.58	1.45
27	1.1	4.84	1.02	4.5	44	0.6	0.56	1.07
28	1.7	11.6	0.99	3.94	36	0.76	0.46	1.65
29	0.84	2.81	0.93	3.48	52	0.66	0.62	1.06
30	0.81	2.64	1.06	4.53	43	0.58	0.46	1.26
31	0.86	2.99	0.91	3.33	54	0.73	0.57	1.28
32	0.98	3.89	0.96	3.67	48	0.69	0.52	1.33
33	0.64	1.66	0.8	2.56	49	0.76	0.56	1.36
34	0.52	1.1	0.66	1.72	51	0.54	0.29	1.86
35	0.98	3.89	0.96	3.67	48	0.69	0.52	1.33

(continuação)								
36	0.84	2.8	0.73	2.12	46	0.69	0.54	1.28
37	...	...	...	...	...	...	...	...
38	0.75	2.26	0.73	2.12	49	0.64	0.41	1.56
39	0.5	1	0.58	1.37	52	0.6	0.44	1.36
40	0.75	2.26	0.55	1.2	50	0.74	fusão	fusão
41	0.92	3.39	0.66	1.72	42	0.59	0.41	1.44
42	...	...	...	...	...	...	...	...
43	1.44	8.33	0.96	3.66	41	0.94	0.74	1.27
44	0.69	1.93	0.81	2.64	59	0.67	0.44	1.52
45	1.08	4.63	1.16	5.39	42	1.08	0.76	1.42
46	0.84	2.8	0.97	3.75	48	0.64	0.39	1.64
47	0.92	3.41	0.75	2.26	48	0.65	0.54	1.20
48	...	...	...	...	...	...	...	...
49	1.1	4.88	0.94	3.57	48	0.65	0.4	1.63
50	0.81	2.64	0.78	2.41	43	0.78	0.5	1.56
51	1.37	7.46	1.06	4.53	52	1.01	0.57	1.77
52	0.73	2.12	0.86	2.96	47	0.53	0.45	1.18
53	0.79	2.49	0.61	1.48	51	0.7	0.59	1.19
54	1.37	7.46	1.06	4.53	52	1.01	0.57	1.77
55	0.62	1.54	0.85	2.88	47	0.76	0.57	1.33

(continuação)								
56	0.71	2	0.97	3.77	47	0.65	0.6	1.08
57	0.81	2.64	0.73	2.12	46	0.78	fusão	fusão
58	0.85	2.9	0.95	3.6	41	0.8	fusão	fusão
59	0.97	3.75	1.17	5.5	46	0.6	0.87	0.69
60	0.86	2.96	0.9	3.21	47	0.65	0.39	1.67
61	1	4.01	1.28	6.52	52	0.54	0.74	0.73
62	0.72	2.05	0.82	2.72	44	0.63	0.44	1.43
63	0.85	2.88	0.84	2.8	49	0.6	0.34	1.76
64	1.02	4.13	1.14	5.17	44	0.84	0.46	1.83
65	1.6	10.19	1.04	4.33	41	1.4	fusão	fusão
66	0.78	2.41	0.92	3.39	49	0.58	0.47	1.23
67	0.87	3.06	1.15	5.3	42	0.67	0.55	1.22
68	1.06	4.53	1.02	4.13	52	0.54	0.68	0.79
69	0.93	3.51	1.09	4.75	51	0.89	fusão	fusão
70	1.26	6.35	1.24	6.11	43	1.01	fusão	fusão
71	0.89	3.15	1	3.97	46	0.94	fusão	fusão
72	0.87	3.04	0.76	2.34	48	0.82	fusão	fusão
73	0.97	3.75	0.98	3.84	41	0.53	0.69	0.77
74	0.8	2.56	0.74	2.19	42	0.75	0.41	1.83
75	0.82	2.72	0.62	1.54	54	0.65	0.5	1.30

								(conclusão)
76	1	3.97	1.02	4.16	61	0.76	0.72	1.06
77	3.99	63.83	0.85	2.9	30	1.65	fusão	fusão
78	0.67	1.81	0.9	3.21	59	0.63	0.37	1.70
79	1.38	7.6	1.08	4.66	43	0.59	0.83	0.71
80	1.57	9.92	1.59	10.07	60	0.63	0.83	0.76
81	3.46	47.82	1.33	7.08	33	0.94	0.73	1.29
82	1.11	4.97	1.08	4.63	37	0.4	0.71	0.56

No.: número; Fl. Aort. Vel. Máx.: velocidade maxima do fluxo aórtico; Fl. Aort: fluxo aórtico; Fl. Pulm. Vel. Máx.: velocidade maxima do fluxo pulmonar; Fl. Pulm: fluxo pulmonar; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Vel. Máx Onda; E VM: velocidade maxima do fluxo da onda E da valva mitral; M Vel. Máx. Onda A VM: velocidade maxima do fluxo da onda A da valva mitral; Relação E/A VM: relação das ondas E e A da valva mitral.

APÊNDICE V – Parâmetros ecocardiográficos do Doppler colorido dos animais com e sem doença renal policística autossômica dominante – São Paulo – 2014.

(continua)

Número	Valva mitral	Valva tricúspide	Valva aórtica	Valva pulmonar
1	Normal	Escape	escape	normal
2	Normal	Normal	normal	normal
3	...	...	...	...
4	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
5	...	...	...	...
6	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
7	insuficiência discreta	insuficiência discreta	OVSVE	normal
8	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
9	normal	Normal	normal	normal
10	...	...	...	...
11	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
12	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
13	escape	Normal	normal	normal
14	normal	Normal	normal	normal
15	escape	Normal	normal	normal
16	normal	Normal	normal	normal

(continuação)				
17	escape	Normal	normal	normal
18	normal	Normal	escape	normal
19	normal	Normal	normal	normal
20	normal	Normal	normal	normal
21	normal	insuficiência discreta	normal	normal
22	normal	Escape	normal	normal
23	normal	insuficiência discreta	normal	normal
24	...	...	...	...
25	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
26	normal	Escape	normal	normal
27	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
28	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
29	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
30	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
31	normal	Escape	normal	normal
32	escape	insuficiência discreta	escape	normal
33	normal	Normal	normal	normal
34	normal	insuficiência discreta	normal	normal

(continuação)				
35	escape	insuficiência discreta	escape	normal
36	normal	Normal	normal	normal
37	...	...	...	...
38	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
39	normal	Normal	normal	normal
40	normal	Normal	normal	normal
41	normal	Normal	normal	normal
42	...	...	...	...
43	normal	Normal	normal	normal
44	escape	insuficiência discreta	normal	normal
45	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
46	normal	Normal	normal	normal
47	escape	insuficiência discreta	normal	normal
48	...	...	...	...
49	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
50	normal	Normal	normal	normal
51	normal	Normal	normal	normal
52	escape	Normal	normal	normal

(continuação)				
53	normal	Normal	normal	normal
54	normal	Normal	normal	normal
55	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
56	escape	Normal	normal	normal
57	normal	Normal	normal	normal
58	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
59	normal	Normal	normal	normal
60	normal	Normal	normal	normal
61	escape	Normal	normal	normal
62	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
63	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
64	escape	insuficiência discreta	normal	normal
65	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
66	normal	Normal	escape	normal
67	escape	Normal	normal	normal
68	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
69	escape	Normal	normal	normal
70	insuficiência discreta	Normal	normal	normal

(continuação)				
71	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
72	insuficiência discreta	Normal	normal	normal
73	escape	Normal	normal	normal
74	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
75	escape	Normal	normal	normal
76	insuficiência discreta	Escape	escape	normal
77	insuficiência discreta	insuficiência discreta	OVSVE	normal
78	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal
79	normal	Normal	normal	normal
80	normal	Normal	normal	normal
81	insuficiência moderada	Normal	OVSVE	normal
82	insuficiência discreta	insuficiência discreta	normal	normal

OVSVE: obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo.

APÊNDICE W - Correlação dos resultados dos exames laboratoriais, frequência cardíaca e pressão arterial dos 82 felinos – São Paulo – 2014.

Variável	Idade (meses)	He (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (%)	Leuco. Totais (/mm ³)	NS (/mm3)	Eosi (/mm3)	Linf (/mm3)	Mono (/mm3)	Uréia (mg/dL)	Creat (mg/dL)	ALT (U/dL)
He (10 ⁶ /mm ³)	-0.166														
	0.136														
Hb (g/dL)	-0.113	0.726													
	0.311	0.000													
Ht (%)	-0.197	0.815	0.837												
	0.075	0.000	0.000												
VCM (fl)	-0.105	-0.057	0.339	0.450											
	0.349	0.608	0.002	0.000											
HCM (pg)	0.104	-0.336	0.326	0.046	0.687										
	0.353	0.002	0.003	0.681	0.000										
CHCM (%)	0.286	-0.345	0.054	-0.435	-0.273	0.443									
	0.009	0.002	0.629	0.000	0.013	0.000									
Leuco. Totais (/mm ³)	0.076	-0.217	-0.147	-0.099	0.169	0.153	-0.033								
	0.496	0.050	0.188	0.378	0.128	0.228	0.771								
NS (/mm ³)	0.138	-0.231	-0.189	-0.106	0.166	0.105	-0.077	0.918							
	0.216	0.037	0.090	0.344	0.136	0.349	0.491	0.000							
Eosi (/mm ³)	0.036	-0.439	-0.372	-0.351	0.082	0.155	0.047	0.730	0.665						
	0.750	0.000	0.001	0.001	0.463	0.165	0.674	0.000	0.000						
Linf (/mm ³)	-0.142	-0.076	0.016	0.003	0.161	0.137	0.012	0.779	0.573	0.553					
	0.203	0.499	0.890	0.981	0.150	0.220	0.915	0.000	0.000	0.000					
Mono (/mm ³)	-0.260	0.060	0.028	0.200	0.256	0.002	-0.298	0.657	0.541	0.412	0.573				
	0.018	0.589	0.800	0.072	0.020	0.984	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000				
Uréia (mg/dL)	0.073	0.109	0.061	0.063	-0.009	-0.033	0.003	-0.214	-0.152	-0.177	-0.263	-0.160			
	0.517	0.328	0.588	0.576	0.933	0.767	0.981	0.053	0.172	0.111	0.017	0.152			
Creat (mg/dL)	0.353	0.173	0.061	0.036	-0.107	-0.098	0.078	-0.238	-0.270	-0.229	-0.237	-0.297	0.377		
	0.001	0.123	0.589	0.750	0.340	0.386	0.488	0.033	0.015	0.040	0.033	0.007	0.001		

Variável	Idade (meses)	He (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (%)	Leuco. Totais (/mm ³)	NS (/mm3)	Eosi (/mm3)	Linf (/mm3)	Mono (/mm3)	Uréia (mg/dL)	Creat (mg/dL)	ALT (U/dL)
ALT (U/dL)	-0.235	-0.083	-0.045	-0.033	0.024	0.044	-0.002	0.062	0.022	0.131	0.022	0.086	-0.138	-0.157	
	0.036	0.465	0.692	0.769	0.835	0.697	0.988	0.582	0.848	0.245	0.845	0.450	0.222	0.168	
AST (U/dL)	0.063	-0.004	0.046	0.052	-0.030	0.029	0.086	0.052	0.077	0.015	-0.084	0.013	0.066	-0.049	0.694
	0.578	0.969	0.684	0.649	0.790	0.796	0.448	0.648	0.498	0.895	0.461	0.911	0.558	0.669	0.000
FA (U/dL)	-0.333	0.376	0.155	0.249	-0.125	-0.221	-0.217	-0.364	-0.378	-0.263	-0.265	-0.053	0.210	0.146	0.171
	0.003	0.001	0.176	0.028	0.277	0.051	0.056	0.001	0.001	0.020	0.019	0.644	0.065	0.205	0.135
Pt (mg/dL)	0.334	0.003	0.042	-0.040	-0.009	0.087	0.141	-0.081	-0.045	-0.079	-0.130	-0.104	0.119	0.147	-0.003
	0.002	0.978	0.705	0.721	0.936	0.434	0.206	0.470	0.691	0.481	0.244	0.351	0.286	0.192	0.979
Alb (mg/dL)	-0.118	0.076	0.315	0.140	0.118	0.237	0.253	-0.075	-0.157	-0.133	0.077	-0.128	-0.082	0.012	0.038
	0.299	0.505	0.004	0.217	0.297	0.035	0.024	0.511	0.164	0.239	0.496	0.258	0.471	0.914	0.737
Ca (mg/dL)	-0.031	0.501	0.353	0.492	0.126	-0.184	-0.349	-0.303	-0.307	-0.395	-0.204	-0.123	0.263	0.243	-0.196
	0.786	0.000	0.002	0.000	0.272	0.107	0.002	0.007	0.006	0.000	0.073	0.285	0.020	0.032	0.086
P (mg/dL)	-0.610	0.305	0.198	0.367	0.201	-0.117	-0.414	-0.034	-0.034	-0.098	0.133	0.251	0.050	-0.253	0.345
	0.000	0.007	0.082	0.001	0.077	0.309	0.000	0.770	0.766	0.394	0.245	0.027	0.663	0.025	0.002
Na (mEq/L)	-0.083	0.305	0.220	0.323	0.127	-0.100	-0.233	-0.179	-0.078	-0.204	-0.183	0.198	0.183	-0.019	0.007
	0.474	0.007	0.057	0.004	0.274	0.391	0.043	0.122	0.501	0.077	0.113	0.086	0.114	0.867	0.949
K (mEq/L)	-0.083	0.084	0.135	0.158	0.130	0.076	-0.076	0.381	0.402	0.269	0.314	0.466	0.123	-0.275	0.135
	0.478	0.470	0.245	0.173	0.263	0.514	0.513	0.001	0.000	0.019	0.006	0.000	0.289	0.016	0.246
Cl (mEq/L)	-0.008	0.041	0.131	0.131	0.161	0.127	0.005	-0.066	0.000	-0.035	-0.058	0.090	0.102	-0.089	-0.019
	0.943	0.724	0.259	0.261	0.165	0.275	0.969	0.574	0.999	0.762	0.619	0.438	0.381	0.443	0.871
T4 (ug/dL)	-0.089	-0.062	-0.079	-0.092	-0.130	-0.087	0.076	-0.081	0.011	0.025	-0.134	-0.052	0.279	-0.017	0.073
	0.557	0.682	0.604	0.544	0.388	0.564	0.615	0.593	0.940	0.868	0.376	0.729	0.060	0.910	0.633
pH	-0.004	-0.008	-0.015	0.022	-0.027	-0.083	0.006	-0.148	-0.162	-0.051	-0.100	0.042	-0.023	-0.066	-0.096
	0.976	0.958	0.918	0.879	0.852	0.559	0.969	0.296	0.252	0.719	0.480	0.768	0.871	0.642	0.507
Pt urin (mg/dL)	-0.022	0.056	0.041	0.092	0.089	0.038	-0.082	0.198	0.191	0.021	0.098	0.248	-0.005	0.143	-0.229
	0.878	0.695	0.775	0.515	0.530	0.787	0.561	0.159	0.176	0.882	0.488	0.076	0.971	0.312	0.109

Variável	Idade (meses)	He (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (%)	Leuco. Totais (/mm ³)	NS (/mm3)	Eosi (/mm3)	Linf (/mm3)	Mono (/mm3)	Uréia (mg/dL)	Creat (mg/dL)	ALT (U/dL)
Cr urin (mg/dL)	-0.107	0.390	0.234	0.279	-0.086	-0.264	-0.208	-0.230	-0.222	-0.274	-0.132	-0.024	-0.139	0.224	-0.024
	0.452	0.004	0.096	0.045	0.545	0.059	0.140	0.101	0.114	0.049	0.350	0.868	0.326	0.110	0.867
Pt:Cr	0.096	-0.168	-0.096	-0.088	0.106	0.174	0.064	0.270	0.255	0.156	0.123	0.229	0.098	0.075	-0.223
	0.498	0.235	0.500	0.533	0.453	0.217	0.652	0.053	0.068	0.269	0.386	0.103	0.488	0.598	0.120
Ca urin (mg/dL)	0.116	-0.129	-0.124	-0.153	-0.047	0.017	0.069	0.017	0.057	-0.010	0.035	-0.084	0.128	-0.028	-0.283
	0.416	0.367	0.387	0.283	0.744	0.904	0.630	0.905	0.692	0.943	0.807	0.556	0.371	0.847	0.046
P urin (mg/dL)	-0.479	0.236	0.039	0.240	0.095	-0.212	-0.426	0.141	0.118	0.070	0.140	0.351	-0.159	-0.262	0.292
	0.000	0.095	0.787	0.090	0.507	0.136	0.002	0.323	0.409	0.626	0.327	0.011	0.265	0.063	0.040
Na urin (mEq/L)	-0.240	0.041	0.015	-0.152	-0.285	-0.080	0.201	-0.185	-0.206	-0.109	-0.022	-0.069	-0.037	-0.130	-0.127
	0.090	0.773	0.915	0.287	0.042	0.578	0.157	0.195	0.147	0.446	0.877	0.630	0.796	0.361	0.379
K urin (mEq/L)	-0.142	0.033	-0.077	0.006	0.047	-0.062	-0.141	-0.035	-0.025	0.073	-0.037	0.169	0.170	-0.090	0.154
	0.321	0.819	0.592	0.968	0.745	0.663	0.323	0.806	0.861	0.608	0.799	0.236	0.232	0.532	0.285
FE Ca	0.282	-0.256	-0.187	-0.333	-0.157	0.127	0.326	0.083	0.097	0.111	0.060	-0.154	0.272	0.047	-0.293
	0.049	0.076	0.197	0.019	0.282	0.386	0.022	0.573	0.508	0.450	0.683	0.292	0.059	0.747	0.041
FE P	0.045	-0.058	-0.189	-0.072	0.046	-0.063	-0.146	0.126	0.111	0.168	0.003	0.114	0.185	0.069	0.170
	0.760	0.692	0.194	0.621	0.754	0.666	0.315	0.388	0.447	0.247	0.985	0.436	0.204	0.637	0.243
FE Na	-0.017	-0.202	-0.167	-0.331	-0.257	0.054	0.321	-0.068	-0.102	0.082	0.001	-0.118	0.231	0.059	-0.116
	0.911	0.168	0.256	0.022	0.077	0.713	0.026	0.644	0.492	0.582	0.994	0.424	0.114	0.690	0.432
FE K	0.119	-0.220	-0.343	-0.340	-0.227	-0.120	0.120	-0.077	-0.064	0.051	-0.121	-0.130	0.344	0.115	-0.031
	0.422	0.132	0.017	0.018	0.121	0.417	0.416	0.601	0.664	0.731	0.412	0.377	0.017	0.438	0.833
FC (BPM)	0.103	0.132	0.097	0.047	-0.189	-0.170	0.056	-0.073	-0.020	-0.125	-0.181	-0.015	0.234	0.041	-0.005
	0.384	0.264	0.413	0.691	0.108	0.148	0.634	0.537	0.864	0.288	0.122	0.902	0.044	0.730	0.969
PAS (mmHg)	0.079	0.324	0.204	0.228	-0.117	-0.171	-0.022	-0.064	-0.066	-0.140	-0.081	0.042	0.142	0.103	-0.032
	0.490	0.004	0.074	0.044	0.309	0.134	0.851	0.580	0.568	0.223	0.482	0.715	0.215	0.372	0.782

Variável	AST (U/dL)	FA (U/dL)	Pt (mg/dL)	Alb (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	T4 (ug/dL)	pH	Pt urin (mg/dL)	Cr urin (mg/dL)	Pt:Cr
FA (U/dL)	0.188													
	0.100													
Pt (mg/dL)	0.060	-0.190												
Alb (mg/dL)	0.598	0.096												
Ca (mg/dL)	-0.123	-0.050	0.034											
	0.276	0.664	0.766											
	0.021	0.192	0.011	0.127										
	0.856	0.097	0.925	0.267										
P (mg/dL)	0.198	0.331	-0.187	-0.065	0.244									
	0.082	0.003	0.102	0.571	0.031									
Na (mEq/L)	0.240	0.098	0.189	-0.304	0.173	0.137								
	0.037	0.404	0.101	0.008	0.136	0.238								
K (mEq/L)	0.180	-0.019	0.130	-0.036	-0.026	0.292	0.169							
	0.120	0.871	0.264	0.758	0.826	0.010	0.144							
Cl (mEq/L)	0.227	-0.041	0.186	-0.160	0.001	-0.070	0.812	0.171						
	0.048	0.730	0.107	0.168	0.992	0.550	0.000	0.140						
T4 (ug/dL)	0.283	-0.124	0.070	-0.092	0.101	0.076	0.256	0.436	0.179					
	0.060	0.416	0.645	0.547	0.507	0.620	0.094	0.003	0.246					
pH	0.016	0.017	-0.016	0.195	0.091	-0.077	0.023	0.007	-0.054	0.208				
	0.913	0.908	0.912	0.174	0.534	0.599	0.877	0.963	0.718	0.288				
Pt urin (mg/dL)	-0.318	0.177	0.046	0.056	-0.141	-0.199	0.175	-0.046	0.038	-0.273	0.056			
	0.024	0.224	0.746	0.699	0.333	0.171	0.235	0.758	0.798	0.160	0.693			
Cr urin (mg/dL)	-0.056	0.362	0.044	-0.028	0.264	-0.024	0.443	-0.049	0.329	-0.209	0.141	0.340		
	0.701	0.011	0.754	0.850	0.066	0.869	0.002	0.739	0.022	0.286	0.319	0.014		
Pt:Cr	-0.297	-0.078	0.041	0.028	-0.292	-0.198	0.001	-0.056	-0.093	-0.059	-0.045	0.816	-0.193	
	0.036	0.595	0.774	0.845	0.042	0.172	0.996	0.703	0.527	0.765	0.754	0.000	0.171	

Ca urin	-0.138	-0.128	-0.077	-0.051	0.313	-0.111	0.037	0.009	0.218	-0.026	-0.362	-0.079	-0.013	-0.112
(mg/dL)	0.339	0.382	0.589	0.728	0.028	0.447	0.802	0.949	0.137	0.895	0.009	0.582	0.929	0.432
P urin	-0.004	0.348	-0.114	-0.331	-0.021	0.296	0.239	0.154	0.075	-0.214	-0.082	0.218	0.443	-0.094
(mg/dL)	0.975	0.014	0.427	0.019	0.885	0.039	0.102	0.295	0.613	0.275	0.565	0.124	0.001	0.510
Na urin	-0.067	0.145	-0.039	-0.046	-0.053	0.012	0.148	-0.196	0.213	-0.211	0.166	-0.115	0.091	-0.172
(mEq/L)	0.642	0.321	0.787	0.753	0.720	0.935	0.317	0.181	0.145	0.280	0.244	0.421	0.527	0.227
K urin	0.163	0.238	-0.113	-0.344	0.185	0.162	0.265	0.093	0.157	0.163	0.087	-0.300	0.182	-0.475
(mEq/L)	0.257	0.100	0.428	0.014	0.203	0.265	0.069	0.528	0.285	0.408	0.544	0.032	0.200	0.000
FE Ca	-0.119	-0.368	-0.058	0.025	0.011	-0.227	-0.217	-0.032	-0.002	0.159	-0.290	-0.309	-0.557	-0.018
	0.415	0.010	0.690	0.865	0.943	0.117	0.138	0.830	0.988	0.428	0.043	0.031	0.000	0.901
FE P	-0.010	-0.078	0.031	-0.335	-0.221	-0.176	-0.081	-0.019	-0.149	0.078	-0.217	-0.073	-0.336	0.081
	0.946	0.596	0.833	0.019	0.127	0.228	0.584	0.901	0.311	0.697	0.134	0.618	0.018	0.581
FE Na	-0.015	-0.116	-0.067	-0.093	-0.179	0.054	-0.176	-0.222	-0.096	0.080	0.045	-0.356	-0.570	0.001
	0.919	0.439	0.650	0.530	0.223	0.716	0.231	0.129	0.515	0.692	0.763	0.013	0.000	0.997
FE K	0.046	-0.166	-0.085	-0.207	-0.007	-0.088	-0.205	-0.258	-0.200	0.325	-0.027	-0.535	-0.569	-0.229
	0.757	0.264	0.565	0.157	0.963	0.552	0.162	0.077	0.172	0.098	0.857	0.000	0.000	0.118
FC (BPM)	0.112	0.001	0.163	0.108	0.082	0.032	-0.044	0.131	-0.249	0.393	0.160	-0.057	0.074	-0.037
	0.346	0.991	0.166	0.364	0.496	0.790	0.717	0.278	0.037	0.007	0.282	0.706	0.622	0.807
PAS	-0.025	-0.010	0.126	0.074	0.127	0.183	0.075	0.009	-0.113	0.009	0.161	0.287	0.120	0.218
(mmHg)	0.826	0.933	0.271	0.522	0.274	0.113	0.523	0.938	0.335	0.951	0.270	0.045	0.412	0.132

Variável	Ca urin (mg/dL)	P urin (mg/dL)	Na urin (mEq/L)	K urin (mEq/L)	FE Ca	FE P	FE Na	FE K	FC (BPM)
P urin (mg/dL)	-0.137 0.338								
Na urin (mEq/L)	-0.018 0.900	0.121 0.398							
K urin (mEq/L)	0.234 0.099	0.417 0.002	0.322 0.021						
FE Ca	0.747 0.000	-0.499 0.000	0.009 0.951	0.025 0.863					
FE P	-0.146 0.317	0.452 0.001	-0.056 0.705	0.230 0.112	0.116 0.429				
FE Na	-0.043 0.770	-0.340 0.018	0.668 0.000	0.073 0.622	0.408 0.004	0.167 0.257			
FE K	0.099 0.503	-0.182 0.215	0.280 0.054	0.413 0.004	0.531 0.000	0.506 0.000	0.664 0.000		
FC (BPM)	-0.046 0.759	-0.003 0.984	-0.076 0.611	0.062 0.678	-0.001 0.995	0.097 0.521	0.001 0.997	0.129 0.399	
PAS (mmHg)	-0.202 0.164	0.083 0.569	0.049 0.741	-0.099 0.498	-0.153 0.300	0.055 0.708	0.018 0.905	-0.088 0.557	0.257 0.028

He: contagem total de hemácias; Hb: Hemoglobina; Ht: Hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; Leuc. Totais: contagem total de leucócitos; NS: Neutrófilos segmentados; Eosi.: eosinófilos; Linf.: linfócitos; Mono.: monócitos; Creat.: creatinina; ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; Pt: proteína total; Alb: albumina; Ca: cálcio sérico; P: fósforo inorgânico sérico; Na: sódio sérico; K: potássio sérico; Cl: cloreto sérico; Pt urin: proteína urinária; Cr urin: creatinina urinária; Pt:Cr: relação proteína e creatinina urinária; Ca urin: cálcio urinário; P urin: fósforo urinário; Na urin: sódio urinário; K urin: potássio urinário; FE Ca: fração de excreção urinária de cálcio; FE P: fração de excreção urinária de fósforo; FE Na: fração de excreção urinária de sódio; FE K: fração de excreção urinária de potássio; FC: frequência cardíaca; BPM: batimento por minute; PAS: pressão arterial sistêmica.