

GUILHERME SOARES SEVERO DE BRITO

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS E AVALIAÇÃO DA
HIPERFOSFATEMIA NA ACIDOSE METABÓLICA**

Trabalho de conclusão apresentado ao Programa de Residência
em Área Profissional da Saúde da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Área de concentração:

Clínica Médica de Pequenos Animais

Orientador:

Profa. Dra. Márcia Mery Kogika

São Paulo

2018

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marcos e Maria do Carmo por toda criação, amor e carinho.

Aos meus irmãos, Lucas e Camila, pela amizade e por serem meu porto seguro.

Aos meus três gatos, Nina, Pipa e Dom, por me ensinarem diariamente sobre o fascinante mundo dos felinos.

As minhas queridas amigas, Mariana e Thais, por toda, amizade, companhia e momentos alegres que passamos juntos. Muito obrigado por tornarem meus dias mais leves.

Aos colegas residentes e aprimorandos. Muito obrigado pela convivência, companheirismo e ensinamentos. Todos serão eternamente lembrados e alguns levarei para sempre em meu coração.

A todos os médicos veterinários do HOVET-FMVZ/USP, em especial a Andrea, Bruna, Denise e Khadine, por todo conhecimento compartilhado durante esses dois anos.

A todos os Professores da FMVZ/USP.

A MV Msc. Fernanda Chicharo por todas as conversas e esclarecimento de dúvidas ao longo da execução deste trabalho.

A Profa Dra Márcia Mery Kogika por toda orientação, conhecimento compartilhado e oportunidades geradas. Seu entusiasmo em ensinar é realmente admirável.

A todos os animais que tive contato e que tanto me ensinaram durante este período: a minha eterna gratidão.

RESUMO

A doença renal crônica é caracterizada pela perda irreversível e gradual de néfrons, ou seja, das unidades funcionais dos rins. Estudos apontam que esta doença pode acometer cerca de 30% dos gatos com mais de 10 anos de idade. Dentre as diversas complicações que podem surgir com a redução da função renal, pode-se citar a hiperfosfatemia, já que o fósforo é excretado pelos rins. Além disso, pacientes gravemente doentes também podem apresentar acidose metabólica, pois a capacidade renal de produzir bases torna-se insuficiente com a progressão da doença. Dessa maneira, este estudo teve por objetivo avaliar o papel da hiperfosfatemia na acidose metabólica de 30 gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, entre janeiro de 2017 e novembro de 2018. O papel do fósforo foi avaliado de acordo com a equação proposta por Fencil e colaboradores, que leva em conta a subtração do valor de referência do fósforo pela concentração sérica de fósforo do paciente e esse valor é posteriormente multiplicado por uma constante. Quanto mais negativo for o valor obtido, maior é a participação do fósforo em gerar ácidos metabólicos. Dos 30 exames avaliados, em 27 deles o fósforo apresentou uma participação significativa na acidose metabólica desses animais. Com isso conclui-se que a acidose metabólica é uma complicação observada na doença renal crônica em gatos e que pode ter na sua origem uma contribuição importante da hiperfosfatemia.

Palavras chave: Doença renal crônica. Hiperfosfatemia. Acidose metabólica. Gatos.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is characterized by irreversible and gradual loss of nephrons, which are the functional units of the kidneys. Studies indicate that this disease can affect about 30% of cats over 10 years of age. Among the various complications that may arise with the reduction of renal function, hyperphosphatemia can be mentioned, since the kidneys excrete the phosphorus. In addition, severely ill patients may also have metabolic acidosis, as the renal capacity to produce bases becomes insufficient with disease progression. The objective of this study was to evaluate the role of hyperphosphatemia in the metabolic acidosis of 30 cats with chronic kidney disease treated at the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo between January 2017 and November 2018. The role of phosphorus was evaluated according to the equation proposed by Fencel et al., Which takes into account the subtraction of the phosphorus reference value by the serum phosphorus concentration of the patient and this value is then multiplied by a constant. The more negative the value obtained, the greater the participation of phosphorus in generating metabolic acids. Of the 30 exams evaluated, in 27 of them, phosphorus presented a significant participation in the metabolic acidosis of these animals. With this, it is concluded that metabolic acidosis is a complication observed in chronic kidney disease in cats and that may have at its origin an important contribution of hyperphosphatemia.

Key words: Chronic kidney disease. Hyperphosphatemia. Metabolic acidosis. Cats.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Estadiamento segundo a IRIS de acordo com os valores de creatinina sérica.....	18
Tabela 2 -Estadiamento da DRC segundo a IRIS com base na concentração sérica de SDMA.....	19
Tabela 3 -Subestadiamento segundo a IRIS de acordo com a proteinúria.....	20
Tabela 4 -Subestadiamento segundo a IRIS de acordo com a pressão arterial sistólica.....	20
Tabela 5 -Concentração alvo de fósforo de acordo com os estágios da DRC segundo a IRIS.....	27
Tabela 6 -Valores de pH, bicarbonato, <i>ânion gap</i> , creatina e fósforo séricos dos 30 gatos avaliados.....	31
Tabela 7 -Cálculo do efeito do fósforo como causador de acidose metabólica.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

<: menor;

>: maior;

µg/dL: microgramas por decilitro;

AG: *ânion gap*;

AMP: adenosina monofosfato;

ATOT: quantidade total de ácidos fracos;

ATP: adenosina trifosfato;

BE: *base excess*;

DRC: doença renal crônica;

FGF-23: fator de crescimento fibroblástico 23;

FGF-7: fator de crescimento fibroblástico 7;

FMVZ: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia;

g: grama;

HOVET: hospital veterinário;

iECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina;

IRIS: Sociedade Internacional de Interesse Renal;

MEPE: fosfoglicoproteína de matriz extracelular;

mEq/L: miliequivalentes por litro;

mg/dL: miligramas por decilitro;

mL: mililitros;

mmHg: milímetros de mercúrio;

PCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono;

PTH: paratormônio;

SDMA: dimetilarginina simétrica;

sFRP-4: proteína *4 frizzled* relacionada secretada;

SID: diferença entre íons fortes;

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona;

TFG: taxa de filtração glomerular;

UI: unidade internacional;

USP: Universidade de São Paulo.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1	HIPERFOSFATEMIA.....	2
2.2	ACIDOSE METABÓLICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	8
2.3	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	11
2.3.1	O RIM.....	11
2.3.2	DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA.....	12
2.3.3	ETIOPATOGENIA.....	13
2.3.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
2.3.5	DIAGNÓSTICO.....	16
2.3.6	TRATAMENTO.....	20
2.3.6.1	FLUIDOTERAPIA.....	21
2.3.6.2	ANEMIA.....	22
2.3.6.3	SUPORTE GASTROINTESTINAL.....	23
2.3.6.4	DESEQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO.....	24
2.3.6.5	HIPOPOTASSEMIA.....	25
2.3.6.6	HIPERFOSFATEMIA.....	25
2.3.6.7	HIPERTENSÃO.....	26
2.3.6.8	PROTEINÚRIA.....	28
2.3.6.9	SUPLEMENTAÇÃO COM CALCITRIOL.....	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
4	RESULTADOS.....	30
5	DISCUSSÃO.....	33
6	CONCLUSÃO.....	36
7	REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos vitais que desempenham papel fundamental na manutenção do equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico e também na excreção de produtos nitrogenados. Além disso, exerce função endócrina responsável pelo controle da pressão arterial, produção de hemácias e metabolismo de minerais, como cálcio. A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva e irreversível de néfrons, as unidades funcionais dos rins, o que leva a uma redução gradual de todas as funções deste órgão. É a principal afecção de gatos de meia idade a idosos, chegando a acometer cerca de 30% dos felinos com mais de 10 anos de idade (LULICH et al., 1992). As principais manifestações clínicas incluem emagrecimento progressivo, falta de apetite, poliúria, polidipsia e êmese. O diagnóstico é realizado com base no histórico, alterações nos níveis séricos de creatina, baixa densidade urinária ($< 1,035$) que perdurem por no mínimo 3 meses e/ou também por alterações morfológicas evidenciadas na ultrassonografia abdominal.

A hiperfosfatemia acompanha muitos felinos com doença renal crônica e está associada a rápida progressão da doença, aumento da mortalidade e piora significativa das manifestações clínicas. Uma outra complicação da doença é a acidose metabólica, pois com a redução do número de néfrons, há também uma redução da capacidade de gerar bases e excretar ácidos pelo processo de amoniogênese e, dessa forma, a acidose metabólica pode ocorrer em animais com doença renal crônica. Além disso, a redução da taxa de filtração glomerular leva a uma retenção de fósforo e outros ácidos orgânicos, que causam um aumento do *anion gap* e podem gerar também acidose metabólica.

Existem diversas abordagens para avaliar o equilíbrio ácido-básico dos pacientes. Os modelos mais antigos levavam em conta apenas o tipo de distúrbio, sem que houvesse uma análise mais ampla a fim de determinar a origem do processo. Avaliações mais recentes levam em consideração equações matemáticas, que objetivam auxiliar na busca pela gênese do distúrbio.

Fencl e colaboradores (2010) desenvolveram equações que avaliam o efeito do fósforo como participante no processo de gerar acidose metabólica. Dessa maneira, este estudo teve como objetivo avaliar o papel da hiperfosfatemia na acidose metabólica de 30 gatos com doença renal crônica atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, entre janeiro de 2017 e novembro de 2018.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIPERFOSFATEMIA

O fósforo desempenha um papel essencial na estrutura e na função celular. Além de um constituinte dos fosfolipídios estruturais das membranas celulares e da hidroxiapatita do osso, o fósforo também é um componente dos ácidos nucleicos e das proteínas envolvidas na fosforilação oxidativa mitocondrial (KREISBERG et al., 1977). A energia para processos metabólicos como contração muscular e condução de impulsos neuronais, é armazenada em ligações adenosina trifosfato (ATP) de alta energia. Além disso, o fosfato regula a atividade de enzimas, como a glutaminase, essencial para a amoniogênese e a 1 alfa hidroxilase necessária para a ativação da vitamina D (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

O fosfato é o principal ânion intracelular do corpo, e a translocação para dentro e para fora do compartimento intracelular pode mudar rapidamente a concentração sérica de fósforo. Mudanças graduais no fosfato corporal total podem ser acomodadas sem mudanças perceptíveis na concentração sérica de fósforo, assemelhando-se ao potássio. Aproximadamente 80% a 85% do fosfato total do corpo é hidroxiapatita inorgânica no osso, enquanto 15% está em tecidos moles, como o músculo. O fósforo presente em tecidos moles é orgânico e pode ser prontamente convertido para a forma inorgânica, conforme necessário. O compartimento extracelular contém menos de 1% do total de reservas de fósforo no corpo (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

As concentrações normais de fósforo sérico em cães e gatos adultos variam de 2,5 a 6,0 mg/dL, mas são maiores em cães com menos de 1 ano. Valores até 10,8 mg/dL podem ser considerados normais e vão diminuindo gradualmente até completar 1 ano de vida (HARPER et al., 2003). O fator idade é menos pronunciado em gatos, mas os filhotes desta espécie também têm uma tendência a concentrações séricas mais elevadas (CLARK et al., 1995). O crescimento ósseo e o aumento na reabsorção tubular renal de fósforo mediado pelo hormônio de crescimento, contribuem presumivelmente para esse efeito da idade. Alterações na concentração do fósforo entre os sexos não foram relatadas. A alimentação também afeta a concentração sérica de fósforo, pois uma refeição com carboidratos, por exemplo, diminui a concentração sérica de fósforo, já que o fosfato se desloca para o líquido intracelular como resultado da estimulação da glicólise e formação de intermediários glicolíticos fosforilados no músculo, fígado e células adiposas. Em contraste, a proteína aumenta a concentração sérica de fósforo devido ao teor

relativamente alto de fósforo em dietas ricas em proteínas (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

O teor médio de fósforo em alimentos comerciais é de aproximadamente 1% com base na matéria seca. Cães e gatos necessitam ingerir cerca de 0,5 a 3,0 g de fósforo por dia, dependendo do tamanho do corpo e das necessidades de energia. A fonte de fósforo na dieta influencia acentuadamente a absorção e a excreção de fósforo em gatos (FINCO et al., 1983). O fosfato orgânico ingerido é hidrolisado no trato gastrointestinal, liberando fosfato inorgânico para absorção. A absorção intestinal de fosfato ocorre por dois mecanismos: difusão passiva e transporte ativo. A difusão passiva é a via principal e ocorre principalmente através da via paracelular. O transporte ativo de fosfato pela mucosa é um processo mediado pelo transportador, dependente de sódio e saturável (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

O calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) aumenta o transporte ativo de fosfato da mucosa intestinal, mas esse mecanismo é mais importante apenas durante a deficiência de fosfato na dieta. Ambos os mecanismos de transporte ocorrem no duodeno, enquanto a difusão é o mecanismo primário no jejuno e no íleo. As fosfatases alcalinas intestinais podem facilitar a absorção pela liberação de fosfato inorgânico para transporte. O transporte ideal de fosfato ocorre em ambiente alcalino e o ácido fosfórico é a principal forma iônica transportada. A diminuição da absorção intestinal de fosfato pode ocorrer com deficiência de vitamina D e em estados de má absorção (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

Não há evidência de um efeito direto do paratôrmônio (PTH) na absorção intestinal de fosfato, e os efeitos observados são provavelmente mediados pelo papel do PTH na conversão de 25-hidroxicolecalciferol em calcitriol. Altas relações ou proporções dietéticas de cálcio e fósforo (relação superior a três) podem suprimir a absorção intestinal de fosfato, presumivelmente através da ligação de fosfato por cálcio e formação de complexos de fosfato de cálcio mal absorvidos. Durante a privação de fósforo, os rins reduzem drasticamente a excreção de fosfato em quantidades insignificantes em menos de três dias. A perda gastrointestinal continua por pelo menos três semanas, mas há uma diminuição na quantidade perdida. Essa perda gastrointestinal pode causar um balanço cumulativo negativo de fósforo durante a privação de fosfato (LEVINE et al., 1994).

Os rins ajustam a reabsorção tubular do fosfato filtrado para manter em zero o balanço de fósforo. Normalmente, 80% a 90% da carga de fosfato filtrado é reabsorvida pelos túbulos

renais e a disfunção renal é a causa mais comum de hiperfosfatemia, além daquela encontrada em cães jovens (CHEW et al., 1982).

O fosfato atravessa as membranas luminais das células tubulares renais proximais por cotransportadores fosfato de sódio na borda em escova. A principal proteína de transporte nos túbulos proximais transloca três íons de sódio e um íon fosfato divalente através da membrana luminal e promove eletronegatividade luminal (TENENHOUSE et al., 2003). A entrada luminal é a etapa limitante e alvo para os mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos que alteram a reabsorção de fosfato (MURER et al., 2000). A alta ingestão dietética de fósforo diminui a reabsorção tubular proximal, enquanto a baixa ingestão dietética pode resultar em quase 100% de reabsorção tubular proximal de fosfato. Esses efeitos dietéticos ocorrem independentemente de alterações nas concentrações plasmáticas de hormônios fosfatúricos. O PTH é o regulador mais importante do transporte de fosfato renal e diminui o máximo de transporte tubular para a reabsorção de fosfato no túbulo proximal, onde ocorre a maior parte da reabsorção de fosfato. Aparentemente, nenhuma reabsorção ocorre na porção ascendente delgada ou no segmento ascendente espesso da alça de Henle, e a presença de um mecanismo reabsortivo no túbulo contornado distal é incerta (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

Os efeitos do calcitriol no transporte renal de fosfato são difíceis de terem independência dos efeitos do calcitriol na secreção de PTH e no transporte de fosfato em outros órgãos, por exemplo, intestino e osso. O hormônio do crescimento aumenta a reabsorção de fosfato no túbulo renal proximal, o que parcialmente explica o aumento das concentrações séricas de fósforo encontradas em animais filhotes. A insulina e a tiroxina também aumentam a reabsorção tubular proximal do fosfato, enquanto a calcitonina e o peptídeo natriurético atrial inibem a reabsorção do fosfato tubular proximal. Doses elevadas do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou glicocorticóides aumentam a excreção renal de fosfato e podem diminuir a concentração sérica de fósforo. Os efeitos do equilíbrio ácido-básico no transporte tubular proximal de fosfato são complexos. A acidose metabólica aguda não afeta a reabsorção tubular renal de fosfato, mas a acidose metabólica crônica resulta em diminuição do transporte tubular proximal, um efeito possivelmente mediado pelos glicocorticóides. A acidose respiratória diminui e a alcalose respiratória aumenta a reabsorção tubular proximal do fosfato. A expansão do volume aumenta a excreção urinária de fosfato e causa natriurese

porque o fosfato é cotransportado com sódio no túbulo proximal (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

Recentemente, fatores adicionais que impactam o manejo renal do fósforo inorgânico foram identificados. As fosfatoninas são substâncias circulantes que aumentam a perda renal de fósforo. Mais de uma foi identificada e, até o momento, elas incluem o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), proteína 4 secretada *frizzled* relacionada (sFRP-4), fator de crescimento de fibroblastos-7 (FGF-7) e fosfoglicoproteínas de matriz extracelular (MEPE). Essas substâncias reduzem os transportadores de fosfato de sódio em túbulos contorcidos proximais, enquanto FGF-23 e sFRP-4 também diminuem a formação de 1,25 dihidroxicolecalciferol (SHAIKH et al., 2008). O FGF-23 está aumentado em pessoas com insuficiência renal crônica, sendo possivelmente o aumento da concentração de fósforo o desencadeador desse processo. Fosfatoninas intestinais (fatores liberados pelos intestinos devido ao aumento da concentração intraluminal de fosfato) também foram sugeridas. Embora acredite ser importante em algumas condições patológicas, seu impacto na homeostase normal do fósforo é atualmente incerto (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

A hiperfosfatemia em cães e gatos é causada principalmente pela diminuição da excreção renal, mas o aumento da ingestão e translocação também podem ser responsáveis por essa alteração (THATTE et al., 1995). A translocação que ocorre durante o tratamento de neoplasias hemolinfáticas malignas pode causar síndrome de lise tumoral, levando a hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia e insuficiência renal aguda oligúrica. Mieloblastos e linfoblastos podem conter até quatro vezes mais fosfato do que as células normais, e a destruição ou necrose dessas células causa liberação de fosfato em grande quantidade. Porém, essa síndrome é incomum na prática de pequenos animais. Em um estudo de cães com linfoma multicêntrico, as concentrações séricas de fósforo eram normais antes da terapia e não se alteraram após o tratamento quimioterápico (PAGE et al., 1986).

Lesões maciças nos tecidos com rabdomiólise podem causar hiperfosfatemia. O desenvolvimento subsequente de insuficiência renal aguda relacionado à miogloblinúria contribui ainda mais para este quadro (SPANGLER et al., 1978). A hiperfosfatemia pode ocorrer após o tromboembolismo aórtico em gatos e foi mais comum em não sobreviventes em um estudo (SMITH et al., 2003). A hemólise pode produzir hiperfosfatemia devido ao conteúdo de fósforo dos eritrócitos. A acidose láctica e a cetoacidose diabética podem estar associadas à hiperfosfatemia porque a acidose causada por ácidos orgânicos aparentemente resulta na

quebra do ATP para AMP e fosfato inorgânico por um mecanismo que ainda permanece desconhecido (OSTER et al., 1978). O aumento da concentração sérica de fósforo pode ocorrer pela administração intravenosa de fluidos contendo fosfato, especialmente em pacientes imobilizados em que ocorre a reabsorção óssea. A referida terapia não é comum na prática veterinária, exceto no tratamento da cetoacidose diabética e nutrição parenteral total. (WILLARD et al., 1987; BRUSKIEWICZ et al., 1997).

O aumento da absorção de fósforo do trato gastrointestinal pode ocorrer com infusão de soluções de enema hipertônico ou administração oral de fosfato de sódio (DIPALMA et al., 1996) Tais enemas causaram hiperfosfatemia grave em cães de pequeno porte e gatos. As manifestações clínicas em gatos que receberam enemas de fosfato incluíram letargia, ataxia, vômito, diarreia sanguinolenta, palidez das mucosas e estupor. Anormalidades laboratoriais incluíram hiperglicemia e hiperfosfatemia acentuadas, hipernatremia discreta e acidose láctica (ATKINS et al., 1985).

A vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo e pode acarretar em hiperfosfatemia além da hipercalcemia. Em estudos, a administração de vitamina D2 em cães por 3 semanas causou hipercalcemia e azotemia, mas as concentrações séricas de fósforo permaneceram normais (SPANGLER et al., 1979). No entanto, a intoxicação com raticidas contendo colecalciferol causou azotemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia em cães e gatos (FOOSHEE et al., 1990). Medicamentos tópicos contendo calcipotrieno, um análogo do calcitriol, também podem causar hipercalcemia, hiperfosfatemia, mineralização metastática do tecido mole e insuficiência renal aguda, se ingeridos por cães. Diminuição do volume urinário é a principal causa de hiperfosfatemia, e a doença renal crônica é a causa mais comum de hiperfosfatemia em cães e gatos adultos (HARE et al., 2000).

O hipoparatiroidismo em pessoas causa hiperfosfatemia discreta, porque a reabsorção renal de fosfato é aumentada na ausência de PTH. A hiperfosfatemia discreta também ocorre em cães com hipoparatiroidismo, mas é ofuscada pelos efeitos da hipocalcemia, como tremores musculares, tetania, convulsões, ataxia, aberrações comportamentais (BURK et al., 1975). Hiperfosfatemia também tem sido relatada em gatos com hipoparatiroidismo (PETERSON et al., 1991). Cães e gatos acromegálicos podem desenvolver hiperfosfatemia por causa dos efeitos do hormônio de crescimento sobre a reabsorção tubular renal de fosfato (FELDMAN et al., 1996). A tiroxina aumenta a reabsorção de fosfato tubular renal, o que contribui para o

aumento das concentrações séricas de fósforo observadas em gatos hipertireoideanos (TAYLOR et al., 1989).

Os rins desempenham um papel central no metabolismo do fósforo porque a excreção de fósforo ocorre primariamente pelos rins. O fósforo é livremente filtrado pelo glomérulo e é reabsorvido nos túbulos renais. Assim, a excreção de fósforo é a quantidade filtrada no glomérulo menos a reabsorção tubular de fósforo. Se a ingestão dietética de fósforo permanecer constante, uma diminuição na taxa de filtração glomerular levará à retenção de fósforo e, por fim, à hiperfosfatemia. No entanto, durante os estágios iniciais da DRC as concentrações séricas de fósforo permanecem bem reguladas devido a uma redução compensatória na reabsorção de fósforo pelos túbulos renais. A adaptação tubular renal ocorre como consequência dos efeitos fosfatúricos do FGF-23 e do PTH (POLZIN, 2011).

A doença renal crônica causa diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) e da carga filtrada de fosfato. Quando a TFG diminui para 20% do normal ou menos, isto é, na fase mais tardia da doença, os mecanismos compensatórios estão esgotados e a hiperfosfatemia desenvolve-se de forma mais intensa (CHEW et al., 1982).

O hiperparatireoidismo secundário renal é um achado consistente na doença renal crônica avançada. A hiperfosfatemia inibe a 1 alfa hidroxilase renal, que está presente nos túbulos renais. Essa inibição prejudica a conversão de 25-hidroxicolecalciferol em calcitriol e reduz a absorção intestinal de cálcio e diminui concentração sérica de cálcio ionizado (SLATOPOLSKY et al., 1972). A hipocalcemia resultante e a diminuição da concentração sérica de calcitriol estimulam a secreção de PTH. Esta secreção aumentada de PTH aumenta a excreção renal de fosfato e a liberação de cálcio e fosfato do osso, como também estimula a síntese de calcitriol. Essas ações normalizam as concentrações séricas de fósforo e de cálcio ionizado. Assim, o equilíbrio de cálcio e fósforo é mantido por um aumento progressivo na concentração sérica de PTH (no início da doença). No entanto, à medida que a perda de néfrons progride, há menos túbulos renais proximais e, portanto, a diminuição na quantidade de enzima 1 alfa hidroxilase. A redução desta enzima significa que é mais difícil para concentrações aumentadas de PTH aumentar a concentração sérica de cálcio (NAGODE et al., 1996). Isso também significa que o calcitriol não está disponível para inibir a secreção de PTH. Como as concentrações séricas de fosfato permanecem persistentemente aumentadas, outras alterações também ocorrem.

A hiperfosfatemia persistente em ratos aumenta o número e o tamanho das células da paratireoide; este fato é importante, pois poderá ocorrer a secreção autônoma das referidas células, e a hiperplasia da paratireoide indica que há uma quantidade maior de secreção não suprimível de PTH. O aumento crônico da concentração de PTH leva à desmineralização óssea e a outros efeitos tóxicos da uremia tais como supressão da medula óssea e encefalopatia urêmica. Além disso, a uremia diminui o número de receptores de calcitriol da glândula paratireoide, que subsequentemente diminui a responsividade das glândulas paratireoides ao efeito inibitório do calcitriol na liberação de PTH (BROWN et al., 1989). Dessa forma, a diminuição da produção do calcitriol e a redução do número de receptores de calcitriol nas glândulas paratireoides promovem o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário renal.

2.2 ACIDOSE METABÓLICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Distúrbios ácido-básico são comuns em pacientes humanos gravemente enfermos e têm relevância diagnóstica e prognóstica (MARTIN et al., 2005). As anormalidades ácido-básica podem ter um significado similar em animais. O excesso de base (BE) foi correlacionado com a sobrevida em pacientes caninos traumatizados e a concentração de bicarbonato foi inversamente correlacionada com mortalidade em pacientes felinos (HUME et al., 2006; HAYES et al., 2011). A identificação correta de distúrbios ácido-básico é provavelmente uma ferramenta valiosa no reconhecimento e tratamento efetivo de alterações metabólicas em animais gravemente doentes.

Pelo menos dois órgãos são responsáveis por manter o funcionamento normal do balanço ácido-básico ou compensar tais alterações (BATEMAN, 2008). Os pulmões são responsáveis por regular a concentração de dióxido de carbono no sangue. Mais dióxido de carbono na corrente sanguínea resulta em um pH mais ácido. As alterações que causam concentrações aumentadas ou diminuídas de dióxido de carbono são denominadas alterações ácido-básica respiratória, que são geralmente resultado de disfunção neurológica, musculoesquelética respiratória ou do sistema extra-respiratório (BATEMAN, 2008).

O rim é o local de numerosos mecanismos reguladores que controlam a quantidade de ácido ou base que é excretada na urina (HAMM, et al., 2015). O trato gastrointestinal pode ser a fonte

de aumento da perda de ácido ou de base decorrente de vômitos ou diarreia. O metabolismo celular, a ingestão de toxinas com características ácida ou básica e a disfunção hepática que altera o metabolismo normal podem resultar em aumentos ou diminuições de ácido ou base. De forma global, pode-se dizer que essas alternâncias na função fisiológica representam os distúrbios ácido-básico metabólico (não respiratório). Há muitas causas possíveis para essas alterações e que podem confundir o clínico de identificar a causa em uma determinada situação (BATEMAN, 2008).

Em geral, o sistema respiratório tenta compensar transtornos no sistema não respiratório e vice-versa. Devido à natureza volátil do dióxido de carbono e ao fato de que ele pode ser exalado rapidamente do corpo, o sistema respiratório é capaz de compensar rapidamente as alterações não respiratórias. O rim é geralmente o órgão responsável por alterar a excreção de ácido ou base. É mais lento para compensar distúrbios respiratórios, mas se for dado tempo suficiente, pode ser eficiente. Se uma única alteração ácido-básica estiver presente, o sistema não afetado começa a compensar em uma tentativa de minimizar qualquer alteração grave no pH do sangue que possa prejudicar a atividade enzimática celular. Em pacientes gravemente doentes, entretanto, a disfunção pode estar presente em múltiplos sistemas, e a compensação pode ser inadequada ou ausente, resultando em distúrbios ácido-básico complexos ou mistos (BATEMAN, 2008).

A avaliação do estado ácido-básico do organismo, na prática clínica, é realizada pela análise de quatro parâmetros principais, determinados em amostras de sangue arterial e venoso. Esses parâmetros são potencial de hidrogênio (pH), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), o bicarbonato (HCO₃) e o *base excess* (BE). Outros parâmetros mensurados no exame hemogasométrico, como o *ânion gap* (AG), também são utilizados para a análise das variáveis presentes nos distúrbios ácido-básico presentes na DRC. O *ânion gap* consiste na estimativa de ânions presentes no sangue que não são frequentemente mensurados, como lactato, corpos cetônicos e fósforo, e o valor calculado dá-se pela subtração dos principais cátions (sódio e potássio) e dos principais ânions (cloro e bicarbonato).

Existem várias abordagens diferentes para a análise ácido-básica descritas na literatura. A abordagem tradicional baseia-se na análise de Henderson-Hasselbalch e avalia o pH, a PCO₂ e o bicarbonato, com a opção de considerar também o BE e o *ânion gap* (AG) (HOPPER et al,

2014). Vários autores têm criticado a abordagem tradicional por sua incapacidade de detectar complexas alterações metabólicas ácido-básica que são comuns em pacientes gravemente doentes ou feridos (BONIATTI et al., 2009).

Uma abordagem alternativa à análise ácido-básica seria pela avaliação dos princípios físico-químico descritos por Stewart, que definiu o equilíbrio ácido-básico com três variáveis: PCO₂, diferença entre íons fortes (SID), e a quantidade total de ácidos fracos não voláteis (ATOT) (STEWART, 1983). Íons fortes são aqueles que estão completamente dissociados em pH fisiológico, e SID é a diferença de quantidade entre os cátions fortes e os anions fortes medidos no plasma. O parâmetro ATOT é uma medida dos dois principais ácidos fracos não voláteis, albumina e fósforo (HOPPER et al., 2014). Estudos realizados em pacientes humanos, comparando a performance diagnóstica da abordagem de Stewart com a abordagem tradicional, apresentaram resultados contraditórios (DUBIN et al., 2006; MALLAT et al., 2012)

Uma outra abordagem, desenvolvida por Fencel et al, (2000), combina conceitos do método físico-químico de Stewart com o BE, determinados por meio da análise tradicional. Essa abordagem semi quantitativa calcula a influência de contribuintes individuais para o BE, incluindo mudanças na água livre, cloreto, albumina, fósforo e concentrações de lactato. Esta abordagem tem sido relatada por permitir a detecção de anormalidades ácido-básica em pacientes considerados como tendo um equilíbrio ácido-básico normal pelos métodos tradicionais de avaliação (MALLAT et al., 2012).

Os rins eliminam o ácido recapturando o bicarbonato filtrado e secretando íons de hidrogênio na urina tamponada como ácidos tituláveis (principalmente fosfato) ou amônio. Como essencialmente todo o bicarbonato filtrado é recuperado com sucesso e a quantidade de fosfato disponível para tamponamento é limitada à quantidade que é excretada, a única opção para aumentar a excreção renal de ácido é aumentar a amoniogênese renal. Os rins geram amônia via metabolismo da glutamina em glutamato e alfa-cetoglutarato nos túbulos renais. No entanto, o número de túbulos renais funcionais fica limitado à medida que a DRC progride. Como consequência, a acidose metabólica desenvolve-se na DRC principalmente porque a capacidade de aumentar a produção de amônia renal e excretar íons de hidrogênio é limitada à perda de massa renal. A retenção fósforo e ácidos orgânicos na DRC promove um aumento do *ânion gap*. No entanto, acidose hiperclorêmica (*ânion gap* normal), *ânion gap* elevado ou

combinação de acidose hiperclorêmica com *ânion gap* elevado podem ocorrer em pacientes com DRC (POLZIN, 2011).

A acidose metabólica é uma manifestação comum da DRC avançada, mas é relativamente incomum em gatos com DRC nos estágios II e III (ELLIOT et al., 2003). Em estudo transversal de 59 gatos com DRC foi observado que pH sanguíneo inferior a 7,27 foi detectado em 10 dos 19 gatos com azotemia intensa, em 3 dos 20 gatos com azotemia moderada e em nenhum dos 20 gatos com azotemia discreta. Um estudo longitudinal subsequente indicou que a acidose metabólica geralmente desenvolve tardiamente no curso da DRC, ou seja, nos estágios avançados da DRC (ELLIOT et al., 2003). Em gatos com DRC, a acidose metabólica não foi associada a um fator prognóstico (KING et al. 2007; BOYD et al. 2008). A acidose metabólica crônica pode causar manifestações clínicas variadas, incluindo anorexia, náusea, vômito, letargia, fraqueza, perda de massa muscular, perda de peso e desnutrição. A terapia de alcalinização é importante para reverter e controlar essas manifestações. Além disso, o efeito deletério da acidose metabólica crônica seria o de aumentar a excreção de cálcio urinário e promover a desmineralização óssea progressiva. Estudos sobre os efeitos da acidificação da dieta em gatos demonstraram que a acidose metabólica crônica pode causar balanço negativo de cálcio e desmineralização óssea ou, ainda, balanço de potássio negativo que pode causar hipocalemia, disfunção renal e depleção de taurina (FETTMAN et al., 1992).

A acidose metabólica crônica pode prejudicar a adaptação à restrição protéica e promover a desnutrição protéica em pacientes com DRC. O catabolismo de proteínas está aumentado em pacientes com acidose pela finalidade de fornecer fonte de nitrogênio para a síntese hepática de glutamina, sendo a glutamina o substrato para a amoniogênese renal (MITCH, 1997). Os efeitos combinados da síntese proteica reduzida devido à uremia e à proteólise acelerada devido à acidose promovem elevação do nitrogênio ureico no sangue, aumento da excreção de nitrogênio e balanço nitrogenado típico da acidose urêmica. (POLZIN, 2011).

2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.3.1 O RIM

O rim do cão e do gato são relativamente semelhantes em sua estrutura e tamanho; apresentam formato semelhante à de um feijão e estão lado a lado dispostos no espaço retroperitoneal da

cavidade abdominal, envolvidos por tecido gorduroso opostamente aos músculos sublobares e lateral a coluna vertebral (CLARKSON, 2011).

Cada rim é composto por um polo cranial e outro caudal, com bordas mediais e laterais e superfícies dorsais e ventrais. Na borda medial renal localiza-se o hilo, o qual se comunica com diversas estruturas, como os ureteres, a artéria renal, veia renal, os vasos linfáticos e os nervos (KOGIKA, 2015).

Os rins são constituídos por uma cápsula fibrosa que envolve o parênquima renal. São duas zonas bem distintas em corte transversal que constituem o parênquima: o córtex renal (porção mais externa) e a medula renal (porção mais interna), sendo a proporção corticomedular de aproximadamente 1:2 ou 1:3 em pequenos animais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A irrigação sanguínea renal se dá pela artéria renal e esta posteriormente se ramifica no parênquima renal em artéria interlobar, a qual irá suprir o lobo renal, a junção corticomedular e a região cortical, e, por fim, em capilares glomerulares. A parede capilar é revestida por endotélio fenestrado para permitir a passagem de água e de outras moléculas de baixo peso molecular.

A unidade funcional do rim é o néfron, que é composto por glomérulo, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ducto coletor. Os gatos possuem cerca de duzentos mil néfrons em cada rim (BROWN, 2000). A urina é formada em três etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

Os rins recebem cerca de 25% do débito cardíaco, filtrando o sangue, excretando resíduos do metabolismo e também reaproveitando substâncias filtradas que são necessárias ao organismo tais como água, eletrólitos e proteínas de baixo peso molecular. O rim altera o ritmo de reabsorção e excreção destas substâncias conforme a necessidade do organismo, produzindo urina concentrada ou diluída em relação ao plasma (VERLANDER, 2009). Portanto, desempenha papel fundamental na manutenção do equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico e da excreção de produtos nitrogenados.

2.3.2 DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A doença renal crônica é a forma mais comumente reconhecida de doença renal em cães e gatos, sendo bastante frequente na clínica de felinos. Pode ser definida como qualquer anormalidade estrutural ou funcional de um ou ambos os rins que se faz presente por no mínimo três meses (POLZIN, 2011). Esta afecção resulta na perda gradativa e irreversível de néfrons,

que gera um comprometimento das funções excretora, endócrina e metabólica (KOGIKA, 2015). Portanto, uma vez diagnosticada, é uma condição para a vida toda, mesmo com tratamento instituído (POLZIN, 2011).

Apesar de ser considerada uma afecção de animais idosos, a doença renal crônica acomete felinos de todas as idades. De acordo com O'Neill e outros (2014), a prevalência é aproximadamente de 4% na população felina e acomete cerca de 40% dos gatos com mais de 10 anos de vida.

2.3.3 ETIOPATOGENIA

A etiologia da doença renal crônica é diversa e pode ter origem familiar, congênita ou adquirida (KOGIKA, 2015). Entretanto, na maioria das vezes a causa que iniciou a lesão, que favoreceu a progressão da doença, não é definida. Sendo assim, a doença renal crônica apresenta etiologia multifatorial, podendo ter causas de diversas origens, tais como: glomerulares, tubulares, intersticiais, vasculares, entre outras.

A maioria dos gatos apresenta nefrite tubulointersticial crônica e fibrose renal na avaliação histológica. Essas lesões encontradas podem ser resultado de uma série de processos que podem incluir agentes tóxicos, hipoxemia, glomerulonefrite crônica, pielonefrite crônica, obstrução do trato urinário superior (como nefrolitíase e ureterolitíase), neoplasias, doença do rim policístico, sendo que algumas delas têm associações com raças (REYNOLDS, 2013).

A perda da função renal que ocorre na DRC é caracterizada por um declínio progressivo no número de néfrons remanescentes. Presume-se que a diminuição do número de néfrons funcionais, pelo menos inicialmente, seja em consequência da doença renal primária do paciente. No entanto, quando o número de néfrons atinge perda significativa, os néfrons remanescentes continuam a ser lesados e perdidos, mesmo que a doença renal primária não esteja mais ativa. Essa perda contínua de néfrons é denominada de progressão espontânea da DRC (POLZIN, 2011).

A evolução progressiva da DRC ocorre como consequência, pelo menos em parte, dos processos adaptativos que mitigam o declínio da função renal. Assim, as respostas adaptativas renais à perda de néfrons, embora vantajosas a curto prazo, porque colaboram na manutenção da função renal, são deletérias a longo prazo, porque levam à perda de néfrons e a um declínio progressivo da função renal. Os rins se adaptam à perda de néfrons pela hiperfunção dos

néfrons remanescentes na tentativa de recuperar a perda gradativa da função. Dessa forma, os rins são capazes de se adaptar à DRC, minimizando as perdas funcionais associadas à perda estrutural. No entanto, esses néfrons remanescentes aumentam a sua função e, por isso, podem sofrer lesão e necrose facilmente, o que predispõe a progressão da doença (POLZIN, 2011).

A progressão espontânea da DRC em modelos de roedores é caracterizada por azotemia progressiva, proteinúria, hipertensão arterial e, eventualmente, morte por uremia. Lesões renais observadas nesse processo incluem glomeruloesclerose segmentar focal e lesões tubulo-intersticiais, incluindo dilatação tubular, inflamação intersticial e fibrose (Hostetter et al., 2001). Os resultados de vários estudos sugerem que as descobertas obtidas em roedores são provavelmente aplicáveis a cães e gatos (Polzin et al. 1988; Adams et al. 1994).

As lesões renais observadas nesses estudos experimentais são representadas em seres humanos, cães e gatos com nefropatias de evolução progressiva e espontânea decorrentes de várias etiologias. As lesões observadas em doenças espontâneas incluem frequentemente glomeruloesclerose focal e segmentar, e lesões tubulo-intersticiais caracterizadas por fibrose e infiltrado inflamatório asséptico. As evidências clínicas e experimentais sugerem que em cães e gatos nos estágios 2 e 3 da DRC, a progressão da doença renal pode ser resultado, pelo menos em parte, de fatores não relacionados ao agente etiológico inicial que causou a lesão renal.

Um modelo proposto da via final comum que leva à progressão da DRC envolve seis etapas sequenciais (Harris e Neilson, 2006). Na primeira etapa, a lesão glomerular persistente leva à hipertensão local nos tufo glomerulares, e ao aumento da taxa de filtração glomerular em cada néfron, além de proteinúria. Na segunda etapa, a proteinúria acompanhada de aumento da produção local de angiotensina II, favorece a liberação de citocinas que induzem a infiltração de células mononucleares intersticiais. O terceiro passo inicia com a migração de neutrófilos no interstício renal e que é rapidamente substituído por uma resposta imune caracterizada por macrófagos e linfócitos T, que evoluem para a nefrite intersticial. Na etapa quatro, a inflamação compromete epitélio tubular, causando o descolamento das células tubulares das membranas basais, como também das células irmãs adjacentes. Além disso, a transição epitelial-mesenquimal ocorre quando as células epiteliais tubulares se transformam em fibroblastos. Na quinta etapa, os fibroblastos estão envolvidos na formação de matriz colagenosa, que compromete os vasos retos e os túbulos renais. Na sexta e última etapa, observa-se a presença de “cicatriz” acelular, resultado de todas as etapas ou processos descritos.

2.3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da doença renal crônica estão relacionadas ao grau de perda da função renal. Na maioria das vezes os animais nos estágios mais iniciais da doença são assintomáticos e só é possível realizar o diagnóstico por meio de exames complementares, como ultrassonografia abdominal, marcadores sanguíneos de lesão renal e exame de urina (POLZIN, 2011).

Em cães, a poliúria e a polidipsia compensatória são as primeiras manifestações relacionadas a perda da função renal, pois a medida que há uma redução gradual do número de néfrons, há também uma redução na capacidade de concentração da urina. Já o gato, por apresentar um néfron com maior capacidade de concentrar a urina, a poliúria será observada apenas nos estágios mais avançados da doença (SPARKES et al, 2016)

A polidipsia pode ser reconhecida pelos proprietários ao notarem ser necessário fornecerem água com maior frequência, ou observarem que os animais procuram água de fontes novas ou que não eram anteriormente as usuais. Nos gatos, a poliúria é geralmente reconhecida quando a caixa de areia sanitária parece estar mais úmida ou apresentarem mais “aglomerados” de areia. Embora essas sejam as manifestações que os proprietários reconhecem, estas somente ocorrem após perda substancial da função renal. Nos gatos, a perda da capacidade de concentração da urina e subsequente poliúria e polidipsia geralmente ocorrem apenas quando da perda de 75% ou mais na função renal e, portanto, não refletindo o início real da doença (POLZIN, 2011)

Além da poliúria e da polidipsia, a perda de peso progressiva, a perda de massa muscular e diminuição do apetite e que às vezes se manifesta como seletividade no apetite, também são manifestações comumente associadas a doença renal crônica.

Como a progressão da doença renal, a função renal diminui progressivamente e as manifestações podem evoluir para sintomas polissistêmicos da uremia. O comprometimento das função glomerular, tubular e endócrina causa retenção de metabólitos tóxicos e alterações no volume e na composição dos líquidos corporais (POLZIN, 2011).

As manifestações gastrintestinais são as mais evidentes da uremia. Diminuição do apetite e perda de peso são achados não específicos que frequentemente precedem outras manifestações

de uremia. O apetite pode ser seletivo para certos alimentos. Náusea, sensação de gosto alterado e úlceras em cavidade oral devido ao aumento das concentrações de ureia, amônia e outras toxinas também contribuem para a anorexia (POLZIN, 2011).

O vômito é um achado frequente, mas inconsistente, na uremia resultante dos efeitos de toxinas urêmicas ainda não identificadas na zona de gatilho do centro do vômito e da gastroenterite urêmica. A gravidade do vômito se correlaciona de forma variável com a magnitude da azotemia. Como a gastrite urêmica pode ser ulcerativa, pode também ocorrer hematêmese. Embora o vômito tenha sido geralmente considerado uma queixa mais frequente entre os cães urêmicos, cerca de um quarto a um terço dos gatos urêmicos podem apresentar êmese (Elliot e Barber, 1998). O vômito pode prejudicar a ingestão de água devido a polidipsia compensatória, aumentando, assim, o risco para desidratação e exacerbando a azotemia pré-renal e as manifestações clínicas de uremia.

Outros achados clínicos podem também ser citados tais como perda de peso, perda de massa muscular, hipotermia, letargia, fraqueza, tremores musculares, pericardite, pneumonite urêmica, hipertensão, comportamento alterado ou neuropatias (encefalopatia urêmica ou hipertensiva), osteodistrofia renal, anemia e diátese hemorrágica (POLZIN, 2011).

2.3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRC é embasado pelo histórico, dados de anamnese, achados de exame físico e exames complementares, tanto laboratoriais quanto de imagem (SANDERSON, 2009; KOGIKA et al, 2015). Como a DRC é mais frequente em gatos idosos, esses pacientes devem ser alvo de avaliações de saúde mais detalhadas e frequentes. Recomendações da Sociedade Internacional de Medicina Felina sugere a realização de exames de acompanhamento a cada 6 meses para gatos acima de 7 anos de idade, incluindo a avaliação do peso, escore de condição corporal e aferição de pressão arterial sistêmica, juntamente com exames complementares tais como hemograma, bioquímica sérica, exame de urina e exames de imagem, como ultrassonografia abdominal (SPARKES et al, 2016).

Achados clínicos e históricos sugestivos de DRC como perda de peso, alteração do tamanho do rim, desidratação sem explicação aparente, hipertensão arterial sistêmica ou densidade urinária baixa sem justificativa ($<1,035$) também suscitam uma investigação mais aprofundada.

Não existe atualmente um biomarcador simples e preciso para avaliar a função renal. Assim, na prática clínica, a combinação de presença de azotemia (aumento das concentrações de creatinina e/ureia séricas) e densidade urinária na faixa de isostenúria são informações rotineiramente empregadas para suscitar a investigação para o diagnóstico de DRC. Entretanto, sua interpretação nem sempre é clara (SPARKES et al., 2016).

Embora frequentemente seja realizada a mensuração de ureia e creatinina sérica, a creatinina seria a mais indicada em relação a ureia como marcador de taxa de filtração glomerular, pois sua concentração está inversamente relacionada à taxa de filtração glomerular e, apesar de ter influência da hidratação e da massa muscular, é menos alterada por fatores pré renais quando comparada com a ureia.

Tendo em consideração as limitações retro-citadas, na prática clínica, a DRC nos felinos é frequentemente diagnosticada com base no aumento da concentração sérica de creatinina (superior a 1,6 mg/dl) juntamente com uma densidade urinária baixa (<1,035). Além disso, leva-se em consideração que estas alterações são persistentes por pelo menos 3 meses ou, ainda, com uma história clínica consistente com a DRC. No entanto, nem todos os gatos com DRC preenchem todos os critérios citados. Em alguns casos, o dano renal crônico é evidenciado por alterações estruturais do rim identificadas na ultrassonografia abdominal ou pela presença de proteinúria persistente de origem renal, na ausência de azotemia ou de baixa densidade urinária (POLZIN, 2011). Raramente gatos saudáveis produzem urina com densidade inferior a 1,035, e deve-se estar atento a composição da dieta que pode interferir na densidade urinária (RISHNIW et al, 2015).

Ocasionalmente, alguns gatos com DRC e azotêmicos apresentarão densidade superior a 1,035, enquanto outros gatos apresentarão a diminuição da capacidade de concentração da urina antes de desenvolverem azotemia evidente. Por esses motivos, recomenda-se o acompanhamento de pacientes felinos a partir de 7 anos, com realização de exames complementares a cada seis meses ou anualmente, pois assim será possível determinar mudanças ao longo do tempo, o que pode facilitar o diagnóstico mais precoce ou mais preciso de DRC. Anemia normocítica normocrômica não regenerativa, hiperfosfatemia, acidose metabólica e alterações associadas ao cálcio também são comumente observadas em pacientes com DRC (POLZIN, 2011).

A dosagem de dimetilarginina simétrica (SDMA) tornou-se disponível no mercado veterinário como um marcador da taxa de filtração glomerular (TFG) e assim, como a creatinina, apresenta uma relação linear inversa com a TFG (BRAFF et al., 2014). O SDMA parece oferecer maior

sensibilidade do que a creatinina para a detecção de DRC precoce e não parece ser influenciada pela massa muscular (HALL et al., 2014). No entanto, mais estudos são necessários para avaliar completamente a sua precisão clínica, pois o SDMA também pode ser afetado por fatores não renais (KOCH, 2013). Portanto, sua avaliação não deve ser feita de maneira isolada como única ferramenta diagnóstica e sim fornecer mais informações que sustentem o diagnóstico, especialmente em gatos com acentuada perda de massa muscular.

Uma vez diagnosticada a DRC, é realizado o estadiamento a fim de nortear o tratamento e o monitoramento do paciente. A classificação em estágios baseia-se inicialmente na concentração sérica de creatinina. Após isso, o paciente é subestadiado de acordo com os valores de pressão arterial sistólica e proteinúria, como pode ser observado na tabela 1. rastreamento único para DRC, sua medida pode ser útil no apoio ao diagnóstico de DRC ou no estadiamento da DRC,

Tabela 1 – Classificação em estágios da doença renal crônica em gatos segundo a IRIS de acordo com as concentrações séricas de creatinina

Estágio	Concentração sérica de creatinina (em gatos)	Comentários
Sob risco	<1,6 mg/dL	O histórico sugere que o animal está em risco aumentado de desenvolver DRC no futuro por causa de vários fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, idade avançada, entre outras).
Estágio 1	<1,6 mg/dL	Não-azotêmicos. Outras anormalidades renais presentes (como incapacidade de concentração urinária sem causa não renal identificável, palpação renal anormal ou alteração do parênquima renal por meio de ultrassonografia, proteinúria de origem renal, aumento das concentrações de creatinina seriadas).

Estágio 2	1,6 a 2,8 mg/dL	A azotemia renal discreta e manifestações clínicas geralmente discreta ou ausente.
Estágio 3	2,9 a 5,0 mg/dL	Azotemia renal moderada. Diversas manifestações clínicas podem estar presentes, mas sua extensão e gravidade podem variar. Se estiverem ausentes, o caso pode ser considerado como o início deste estágio, enquanto a presença de diversos sinais sistêmicos acentuados pode justificar a classificação como estágio 3 avançado.
Estágio 4	>5,0 mg/dL	Risco aumentado de manifestações clínicas e desenvolvimento de crise urêmica

Tabela 2- Classificação em estágios da doença renal crônica em gatos segundo a IRIS com base na concentração sérica de SDMA.

Estágio DRC	Concentração sérica SDMA
I	>14 µg/dL
II	Até 25 µg/dL
III	Até 45 µg/dL
IV	>45 µg/dL

Tabela 3- Subestadiamento da doença renal crônica em gatos segundo a IRIS de acordo com a razão proteína:creatinina urinária.

Razão proteína: creatinina urinária (gatos)	Classificação
< 0,2	Não proteinúrico
0,2 a 0,4	Proteinúria limítrofe
>0,4	Proteinúrico

Tabela 4- Subestadiamento da doença renal crônica em gatos segundo a IRIS de acordo com a pressão arterial sistólica.

Pressão arterial sistólica	Classificação	Risco de lesão em órgão alvo
<140 mmHg	Não hipertenso	Mínimo
140 a 159 mmHg	Hipertensão discreta	Baixo
160 a 179 mmHg	Hipertensão moderada	Moderado
≥180 mmHg	Hipertensão grave	Alto

2.3.6 TRATAMENTO

Um plano de tratamento deve ser desenvolvido para cada paciente com base no estágio da doença renal crônica, comorbidades e fatores de risco para progressão da doença. Em geral, o tratamento da DRC inclui terapia específica, prevenção e tratamento de complicações da função renal diminuída, manejo das comorbidades e terapia projetada para retardar a progressão e melhorar a qualidade de vida (POLZIN, 2011). De modo geral, o manejo da doença renal crônica para melhorar a qualidade de vida dos felinos é focada nos estágios III e IV, pois de modo geral são os que mais apresentam manifestações clínicas, enquanto que nos paciente nos estágios I e II, a terapia é focada em retardar a progressão da doença (SPARKES et al., 2016).

Só é possível indicar terapia específica para doença renal quando o diagnóstico específico da doença subjacente for determinado. Esta é uma das razões pelas quais uma avaliação diagnóstica completa deve ser realizada antes do início da terapia. A terapia específica é direcionada aos processos etiopatogênicos responsáveis pela doença primária, mas estas não serão completamente revertidas ou eliminadas por terapia específica, já que as lesões da DRC são irreversíveis. No entanto, a progressão das lesões renais pode ser retardada pela instituição de terapia para doenças renais ainda presente ou persistente (POLZIN, 2011).

Infelizmente, o diagnóstico de doença renal primária que seja passível de terapia específica não é comumente identificado para muitos pacientes. Em tais casos, a principal dificuldade na terapia é direcionada às complicações clínicas e bioquímicas da função renal comprometida. Os objetivos do tratamento médico conservador de pacientes com DRC são os de melhorar as manifestações clínicas da uremia, de minimizar as alterações associadas a excessos ou perdas de eletrólitos, vitaminas e minerais, de sustentar nutrição adequada e suprimindo as necessidades diárias de proteína, calorias e minerais, e de influenciar na progressão da doença renal crônica. Para atingir esses objetivos de maneira ideal, as recomendações de tratamento devem ser individualizadas de acordo com as necessidades dos pacientes, com base nas avaliações clínicas e laboratoriais. Como a DRC é progressiva e dinâmica, a avaliação clínica e laboratorial

periódica do paciente, e a modificação da terapia em resposta a mudanças na condição do paciente são parte integrante do tratamento médico conservador. Também é essencial que a resposta ao tratamento seja monitorada para garantir que as indicações terapêuticas atinjam com sucesso seus objetivos.

2.3.6.1 FLUIDOTERAPIA

O equilíbrio hídrico em pacientes com poliúria é mantido pela polidipsia compensatória. Se o consumo de água for insuficiente para compensar a poliúria, resultará em desidratação. A desidratação é uma complicação relativamente comum da DRC e em pacientes com evidência clínica de desidratação, a intervenção para correção e prevenção da desidratação é fundamental. Gatos com DRC parecem ser particularmente suscetíveis à desidratação crônica, talvez porque a magnitude da polidipsia compensatória seja inadequada. Contudo, a falta de acesso adequado a água potável de boa qualidade, certas condições ambientais e doenças concomitantes que limitam a ingestão de fluidos ou promovem perdas de fluidos (por exemplo vômitos ou diarreia) também podem promover e/ou acentuar a desidratação (POLZIN, 2011).

A desidratação crônica ou persistente pode causar redução do apetite, letargia, fraqueza, constipação e azotemia pré-renal, além de predispor à descompensação ou agudização do quadro. A perda adicional da função renal devido a lesão renal aguda é uma causa potencialmente importante para acelerar a progressão da DRC. Os proprietários de animais de estimação com DRC devem ser orientados de que perdas de líquido devido a vômito ou diarreia, que podem não representar uma ameaça a um animal com rins com função normal, podem levar à deterioração da função renal ou precipitar crise urêmica em um paciente com DRC (POLZIN, 2011)

O objetivo da terapia é corrigir e prevenir a desidratação e seus efeitos deletérios. A correção pode ser realizada com a administração de fluido tanto pela via intravenosa, como pela via subcutânea, dependendo da gravidade da desidratação e das necessidades específicas do paciente. A administração a longo prazo da terapia com fluido subcutâneo pode ser indicada para pacientes que apresentem sinais consistentes com desidratação crônica. Os principais benefícios da terapia com fluido subcutâneo que restaura a volemia inclui melhora do apetite, da atividade e do controle da constipação. A decisão de recomendar a administração de fluido

por via subcutânea deve ser avaliada caso a caso. Nem todo paciente com DRC requer ou irá se beneficiar da terapia com fluido. Deve-se considerar que a administração de fluido por via subcutânea pode causar estresse na relação proprietário-animal quando realizada no domicílio e a administração inadequada também pode potencialmente causar hipernatremia, hipocalemia, hipertensão e hipervolemia.

No geral, para administração a longo prazo, uma solução eletrolítica equilibrada e sem alto teor de sódio (por exemplo, solução de Ringer com lactato) pode ser administrada pela via subcutânea a cada um a três dias, conforme necessário. O volume a ser administrado depende do peso do paciente, mas de forma geral, o volume faria entre 75 a 100 mL por aplicação (POLZIN, 2011). Se a resposta do paciente não for satisfatória, a dose pode ser aumentada com cautela, pois é possível induzir sobrecarga de volume caso seja realizada em excesso e o gato pode apresentar efusão pleural, principalmente. Além disso, as composições de fluidos contendo sódio utilizados para terapia subcutânea não fornecem água livre de eletrólitos. Uma abordagem mais fisiologicamente adequada é estimular sempre que for possível a ingestão hídrica (SPARKES, et al., 2016).

2.3.6.2 ANEMIA

A anemia não regenerativa observada em gatos com DRC resulta da combinação da redução de produção de eritropoietina, menor tempo de vida das hemácias circulantes, perda sanguínea intestinal e efeito das toxinas urêmicas na eritropoiese. Além disso, deficiências nutricionais, como redução das vitaminas do complexo B e depleção de ferro, contribuem na anemia associada à DRC. A resposta terapêutica ótima resulta do tratamento de todos os fatores que contribuem para a anemia do paciente (POLZIN, 2011).

A anemia contribui com a anorexia e prostração, além de ser um fator de prognóstico negativo na doença. O uso de esteroides anabolizantes é de pouco eficácia, sendo a eritropoietina recombinante humana mais indicada e eficaz. A utilização deve ser reservada a pacientes com anemia moderada (hematócrito <18%), pois seu uso está associado ao desenvolvimento de anticorpos e perda de efetividade em cerca de 25 a 30% dos gatos. Em animais com desenvolvimento de anticorpos contra eritropoietina, com pouca responsividade à eritropoietina, ou em quadros de anemia grave, a transfusão sanguínea é indicada (COWGILL, 1995; POLZIN & OSBORNE, 1997).

Com o uso da eritropoetina, espera-se um aumento no hematócrito que é dose-dependente, havendo restauração dos valores normais de hematócrito e a melhora do estado geral do animal num período de 2 a 8 semanas (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997). As doses recomendadas variam de 50 a 150 UI por quilo de peso, porém recomenda-se uma dose inicial de 100 UI por quilo de peso, administrada por via subcutânea três vezes por semana, até que se atinjam os valores de hematócrito de 30–40% para gatos (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). Cabe lembrar que o uso da eritropoetina recombinante humana não é aprovado para os cães e gatos, recomendando-se, portanto, o termo de ciência do proprietário sobre a sua utilização. Os problemas mais comuns associados à terapia com eritropoetina nos cães e gatos são o desenvolvimento de anticorpos anti-eritropoetina, convulsões, hipertensão sistêmica, hiperpotassemia e trombocitose (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). A suplementação oral ou parenteral de ferro é utilizada para prevenir a deficiência desse mineral de forma a facilitar a atividade da eritropoetina (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). A suplementação oral com sulfato ferroso é preferida e as doses recomendadas são 50 a 100mg/dia para gatos e 100 a 300mg/dia para cães (PAPICH, 2000).

2.3.6.3 SUPORTE GASTRINTESTINAL

Gatos com DRC podem apresentar náusea, vômito e inapetência como resultado da ação de toxinas urêmicas que agem no centro do vômito. A anorexia é uma preocupação significativa dos proprietários, pois impacta diretamente na qualidade de vida (REYNOLDS et al., 2010) e no paciente DRC pode resultar em má nutrição calórica e protéica com muitas consequências adversas (CHAN, 2009). A redução do apetite deve, portanto, ser manejado rapidamente, juntamente com complicações de DRC que também contribuem para a inapetência, como desidratação, hipocalemia, acidose e anemia. Antieméticos de ação central, como maropitant, mirtazapina e ondansetrona devem ser indicados (QUIMBY et al., 2015). Em estudos de ensaios controlados com gatos em estágios II ou III da DRC, o maropitant administrado oralmente por 2 semanas reduziu a frequência do vômito (QUIMBY et al., 2015) e a mirtazapina administrada oralmente 3 semanas além de diminuir os episódios eméticos, também melhorou o apetite e a perda de peso (QUIMBY et al., 2013). A mirtazapina pode, portanto, ser um fármaco útil para o manejo nutricional de gatos com DRC. Existem relatos anedóticos de bloqueadores H₂ ou inibidores da bomba de prótons aliviando a inapetência em alguns pacientes felinos com DRC, mas a presença e o grau de hiperacidez e eficácia gástrica destes medicamentos permanecem não comprovado. Além disso, embora hipergastrinemia foi

relatado em felinos com DRC (GOLDSTEIN et al., 1998), ulceração gástrica geralmente não foi observada (LIPTAK et al., 2002;MCLELAND et al., 2014). Caso a terapia para a hiperacidez em gatos seja considerada, o omeprazol mostrou-se ser superior à famotidina na espécie felina (PARKINSON et al, 2015).

Caso a terapia de suporte não restabeleça o apetite, sondas nasoesofágica ou tubo esofágico devem ser considerados para assegurar um suporte nutricional adequado (SPARKES et al., 2016).

2.3.6.4 DESEQUILÍBRIO ÁCIDO - BÁSICO

A correção da acidose metabólica é muito importante na terapia da DRC nos cães e gatos, uma vez que a acidose parece estar envolvida na gênese de algumas manifestações observadas, tais como a perda de massa muscular, a desmineralização óssea e o aumento na amoniogênese renal (SENIOR, 1994; SPARKES, 1998). Existem claros benefícios clínicos no controle da acidose metabólica, entre os quais a melhor adaptação do animal às dietas hipoproteicas pela prevenção dos efeitos catabólicos da acidose (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997). O objetivo da terapia é manter as concentrações sanguíneas de bicarbonato entre 17 e 22 mEq/L (POLZIN & OSBORNE, 1997).

Gatos com DRC apresentam menor excreção renal de íons hidrogênio, facilitando o desenvolvimento de acidose metabólica. Manifestações clínicas resultantes desta alteração metabólica são similares às manifestações urêmicas, como anorexia, náusea, vômito e prostração. No geral, as dietas específicas para nefropatas são alcalinizantes, controlando as manifestações na maioria dos pacientes.

A decisão de tratar a acidose metabólica deve ser baseada na avaliação do equilíbrio ácido-básico com base na hemogasometria. Foi relatado que a acidose metabólica ocorre em menos de 10% dos felinos com DRC em estágios II e III, mas pode chegar a cerca de 50% em gatos com manifestações de uremia (ELLIOT & BARBER, 1998).

A terapia dietética para pacientes com doença renal crônica pode melhorar o pH sanguíneo pelo fato de ter um pH um pouco mais elevado. Em situações em que somente a dieta não seja capaz de manter o pH sanguíneo dentro dos valores desejáveis, o uso de sais alcalinizantes como bicarbonato de sódio ou citrato de potássio pode ser necessário.

Quando a concentração de bicarbonato diminuiu para valores iguais ou menores que 17mEq/L, a suplementação oral se faz necessária (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997). O citrato de potássio oferece a vantagem de tratar tanto a acidose metabólica como a hipocalcemia e a dose inicial varia entre 40 a 60mg/kg a cada 8 ou 12 horas. A reposição oral de bicarbonato de sódio é feita na dose de 8 a 12mg/kg a cada 8 ou 12 horas e é de extrema importância que após o início da suplementação, a concentração do bicarbonato sanguíneo deva ser avaliada no período de 10 a 14 dias, após o início do tratamento (POLZIN & OSBORNE, 1997; RUBIN, 1997) por meio da hemogasometria.

2.3.6.5 HIPOPOTASSEMIA

A hipopotassemia ocorre ocasionalmente nos cães com DRC (POLZIN et al., 1992), já nos felinos é um achado relativamente comum, sendo responsável pelo quadro de polimiopatia com fraqueza muscular generalizada e ventroflexão do pescoço (RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). A suplementação com potássio é indicada para pacientes com níveis séricos de potássio abaixo de 4mEq/L, mesmo na ausência de sinais clínicos de hipopotassemia (RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). Felinos com doença renal podem apresentar significativa melhora no estado geral com a suplementação de potássio, na dosagem de 2-6 mEq/animal/dia (RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). A suplementação oral, com gluconato ou glicinato de potássio, é mais recomendada por ser mais segura e por poder ser fornecida pelo proprietário. Entretanto, a suplementação por via parenteral pode ser necessária em casos graves de hipopotassemia ou quando a suplementação por via oral é inviável, recomendando-se avaliação periódica dos valores séricos de potássio (RUBIN, 1997; SPARKES, 1998). Alguns estudos têm recomendado suplementação com baixas doses (2mEq/animal/dia) de potássio para todos os gatos com doença renal crônica (RUBIN, 1997; SPARKES, 1998).

2.3.6.6 HIPERFOSFATEMIA

Em algum momento no desenvolvimento da DRC, presumivelmente durante o estágio II, a retenção de fósforo e a hiperfosfatemia começam a promover a progressão da doença. Em humanos com DRC precoce, as concentrações plasmáticas de FGF-23, uma medida precoce de retenção de fósforo, demonstraram prever a progressão da DRC (FLISER et al., 2007). A associação entre a retenção de fósforo e a progressão da DRC fornece a base das recomendações para o manejo do fósforo em cães e gatos com DRC. O manejo terapêutico do fósforo é indicado em cães e gatos nos estágios II a IV da DRC.

O objetivo da terapia é manter o fósforo com faixas alvo específicas, que variam de acordo com o estágio da DRC (Tabela 5). As concentrações alvo foram estabelecidas com base na opinião de especialistas e não foram avaliadas em ensaios clínicos (ELLIOT et al., 2006). As faixas alvo do fósforo são menores que os limites superiores de muitos intervalos normais laboratoriais estabelecidos, porque o objetivo declarado é limitar a retenção de fósforo, que precede a hiperfosfatemia evidente. O primeiro passo para minimizar o acúmulo de fósforo é uma dieta com teores reduzidos em conteúdo de fósforo (tipicamente, uma dieta renal). Dietas renais fabricadas são substancialmente reduzidas no conteúdo de fósforo e são frequentemente bem sucedidas em atingir valores recomendados no estágio III da doença. Aproximadamente 4 a 6 semanas após o início da terapia dietética, o fósforo sérico deve ser mensurado para determinar se o alvo do tratamento foi atingido. Se após 4 a 8 semanas, o valor de fósforo alvo não tiver sido alcançado, a adição de quelante PO deve ser considerado (POLZIN, 2011).

Tabela 5. Concentração alvo de fósforo de acordo com os estágios da DRC segundo a IRIS proposta por Elliot (2006)

Estágio DRC	Concentração sérica de fósforo desejada
II	3,5 - 4,5 mg/dL
III	3,5 - 5 mg/dL
IV	3,5 - 6 mg/dL

Apesar de nenhum quelante de fósforo ter sido aprovado para uso em animais, o emprego dessas medicações na prática clínica é bastante frequente. (KIDDER & CHEW, 2009). Os quelantes de fosfato intestinais induzem a formação de sais não absorvíveis de fósforo no interior do lúmen do trato gastrointestinal, tornando assim o fósforo contido na dieta pouco absorvível. Como o fósforo dietético é o alvo de tal terapia, é essencial que os agentes ligantes de fosfato sejam administrados durante ou ao redor do horário das refeições. Se o paciente é alimentado mais de uma vez por dia, a dose diária total de quelante de fosfato deve ser dividida

e cada dose ser administrada com cada refeição. Os quelantes de fósforo intestinais mais comumente usados em cães e gatos contêm hidróxido de alumínio, óxido ou sais de carbonato. A dosagem inicial recomendada para quelantes de fósforo intestinais contendo alumínio (por exemplo, hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio e óxido de alumínio) é de 30 a 100 mg/kg/dia. Como os agentes ligantes de fósforo à base de cálcio podem promover hipercalcemia com manifestações clínicas, as concentrações séricas de cálcio devem ser monitoradas ao administrar esses medicamentos. A dosagem recomendada para o acetato de cálcio é de 60 a 90 mg/kg/dia e de 90 a 150 mg/kg/dia para o carbonato de cálcio. A dose inicial do carbonato de lantânio é de 30 mg/kg/dia (KIDDER & CHEW, 2009).

2.3.6.7 HIPERTENSÃO

A DRC é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica na espécie felina. Entre 20% e 50% dos gatos com DRC são hipertensos, com valores de pressão arterial sistólica maiores que 160mmHg, com ou sem lesão em órgãos alvo (SYME et al., 2002). A hipertensão pode ocorrer em qualquer fase da DRC, e não está correlacionada com os valores séricos de creatinina.

A patogenia da hipertensão arterial na DRC não é completamente entendida. Alguns gatos apresentam ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e outros hiperaldosteronismo autônomo. Doppler e aparelhos oscilométricos de alta definição são os mais comumente utilizados para aferir a pressão arterial de felinos com doença renal crônica (JEPSON et al., 2005). Entretanto, mesmo com o paciente calmo e o protocolo seguido conforme as diretrizes, as mensurações irão variar por conta do equipamento, do operador, do paciente e das circunstâncias do momento (BIJSMANS et al., 2015). Além disso, os equipamentos supracitados são incapazes de aferir a pressão arterial diastólica destes pacientes (GOUNI et al., 2015).

Apesar das limitações, a hipertensão é definida como uma pressão arterial sistólica persistente superior a 160 mmHg (BROWN et al., 2007), mas também tem sido redefinida de acordo com o risco de lesão em órgãos alvo, como coração, sistema nervoso central, olhos e rins (IRIS, 2013). Já é sabido que a hipertensão é um fator de risco na progressão da doença em cães e humanos, porém isso ainda não foi demonstrado em felinos (JEPSON et al., 2007). Entretanto a hipertensão em felinos é associada com a gravidade da proteinúria, assim como no homem e no cão (SYME, 2009).

De modo geral, preconiza-se que a pressão arterial seja aferida no mínimo 3 vezes, ou seja, em 3 ocasiões e que os valores elevados sejam mantidos nos mesmos patamares ($> 160\text{mmHg}$) para justificar o tratamento. Entretanto, na presença de manifestações em órgãos alvo, como retinopatia e alterações neurológicas, o tratamento deve ser instituído imediatamente (BROWN et al., 2007).

A amlodipina ou anlodipino é o fármaco de escolha no tratamento da hipertensão arterial sistêmica em gatos, pois apresenta melhor efeito na redução de níveis pressóricos e mostra-se eficaz na monoterapia para a maioria dos gatos quando comparada aos inibidores da enzima conversora do angiotensina (iECA) (ELLIOT et al., 2001; JEPSON et al., 2014). Quando a amlodipina não é eficiente no controle, pode-se adicionar iECA, como o benazepril, mas existem alguns dados experimentais que sugerem que a telmisartana, um bloqueador dos receptores de angiotensina, na dose de 3 mg/kg a cada 24 horas, pode ser mais eficaz que o benazepril como agente anti-hipertensivo (JENKINS et al., 2015). Porém mais estudos clínicos são necessários. A terapia anti hipertensiva visa manter os valores de pressão arterial sistólica inferiores a 150mmHg (BROWN et al., 2007).

2.3.6.8 PROTEINÚRIA

A proteinúria também é uma complicação da DRC em felinos, e valores na razão proteína creatinina urinária (RPCU) maiores que 0,4 podem estar associados a menor tempo de sobrevida (SYME, 2009). O tratamento de proteinúria renal é indicado em gatos com RCPU $> 0,4$ e pode ser indicado o iECA, como o benazepril ou enalapril e também com bloqueador e receptor de angiotensina, como a telmisartana (SENT et al., 2015). A utilização destes fármacos visa à dilatação da arteríola eferente, reduzindo a hipertensão glomerular e diminuindo, assim, a proteinúria. Os iECA são contra-indicados em gatos hipovolêmicos ou desidratados e podem agravar a azotemia nos pacientes descompensados (POLZIN, 2011). Em gatos com DRC, a inibição do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) com o uso de iECA, demonstrou reduzir de maneira significativa a gravidade da proteinúria (KING et al., 2006).

Mais recentemente, a telmisartana foi licenciada em alguns países para o tratamento do felino proteinúrico. Em um grande estudo multicêntrico europeu, o uso da telmisartana em gatos com ocorrência natural da DRC diminuiu significativamente a proteinúria em todas as avaliações

durante os 6 meses do estudo (SENT et al., 2015). Entretanto, um aumento no tempo de sobrevivência em gatos com bloqueio do SRAA não foi demonstrado. Uma das possíveis razões para a falta de efeito no tempo de sobrevida desses pacientes ainda não são muito claros, mas podem incluir, por exemplo que a proteinúria em felinos com DRC seja um marcador de disfunção tubular e não de progressão da doença (SPARKES et al., 2016).

2.3.6.9 SUPLEMENTAÇÃO COM CALCITRIOL

A deficiência de calcitriol (vitamina D ativa) pode ocorrer na DRC devido a vários mecanismos, incluindo a hiperfosfatemia e perda de tecido renal. A suplementação de calcitriol pode auxiliar no controle do hiperparatireoidismo secundário renal e parece ser benéfica em cães e humanos, mas apesar de relatos de melhorar a qualidade de vida, o calcitriol em baixas doses não demonstrou ter os mesmos benefícios na DRC em felinos. Além disso, formulações manipuladas de calcitriol com dosagem precisa, ou seja, de baixa concentração, para gatos muitas vezes é uma tarefa difícil. A hiperfosfatemia também deve ser cuidadosamente controlada quando se usa esta terapia para evitar o aumento do produto cálcio e fósforo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados exames bioquímicos e de hemogasometria venosa com eletrólitos de 30 gatos atendidos nos Serviços de Pronto Atendimento Médico Crítico e de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2017 e novembro de 2018.

Foram incluídos neste estudo pacientes com diagnóstico de DRC (alteração da morfologia renal evidenciada na ultrassonografia abdominal) e que apresentaram hiperfosfatemia (fósforo > 6mg/dL) e acidose metabólica (bicarbonato <16mEq/L) concomitantes. Esses valores utilizados são os valores de referência máximo para o fósforo e mínimo de bicarbonato do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

A avaliação do efeito do fósforo no distúrbio ácido-básico foi realizada de acordo com a seguinte equação proposta por Fencil, descrita no estudo de Hopper et al (2014):

$$0,58 \times (\text{referência do valor de fósforo} - \text{fósforo mensurado})$$

O valor de referência para o fósforo utilizado na fórmula foi de 6mg/dL pelo mesmo motivo abordado acima.

De acordo com o estudo de Hopper et al, valores obtidos inferiores a -1 determinam uma participação em gerar acidose, enquanto que valores superiores a 1 promovem uma alcalose.

Os valores séricos de creatinina dos pacientes deste estudo foram tabelados para ilustrar a taxa de filtração glomerular no momento da avaliação, mas não foi possível separar os animais por estágios segundo a IRIS, já que alguns animais possuíam apenas uma dosagem sérica de creatinina.

4 RESULTADOS DO ESTUDO NO HOVET FMVZ-USP

Foram avaliados exames de hemogasometria venosa e fósforo sérico de 30 gatos que se enquadravam nos critérios de inclusão deste estudo, entre janeiro de 2017 a novembro de 2018. Todos os exames foram realizados no Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Dos 30 gatos que tiveram seus exames avaliados, 20 eram fêmeas e 10 eram machos, o que corresponde a 67% e 33%, respectivamente.

Quanto a faixa etária, a idade média dos pacientes cujos exames foram analisados foi de 9,2 anos (3-19 anos).

Todos os exames avaliados eram de felinos sem raça definida.

Setenta e três por cento dos gatos apresentavam algum tipo de cálculo (nefrolitíase e/ou ureterolitíase) e 27% não apresentavam nenhum tipo de cálculo. Apesar disso, nenhum paciente apresentava obstrução ureteral bilateral.

Vinte dos 30 animais apresentavam acidemia ($\text{pH} < 7,38$) e acidose metabólica (bicarbonato $< 16 \text{ mEq/L}$), enquanto que 10 apresentaram apenas redução do bicarbonato sem alteração do pH.

Todos os exames de hemogasometria avaliados apresentava apenas um único distúrbio (acidose metabólica).

Os valores de pH, bicarbonato, *anion gap*, creatinina e fósforo séricos estão dispostos na Tabela 6. A apresentação desses valores foi selecionada pois apresentaram relevância para a avaliação do efeito fósforo como causador de acidose metabólica em gatos, objetivo do presente estudo.

O pH sanguíneo indicava a gravidade do distúrbio ácido-básico, o *ânion gap* para mostrar a sua elevação e o tipo de acidose metabólica, e as concentrações de bicarbonato e fósforo indicaram que os 30 gatos atenderam aos critérios de inclusão, assim como a concentração de creatinina.

Tabela 6. Valores sanguíneos de pH e bicarbonato, do *ânion gap*, da creatinina e fósforo séricos de 30 gatos com doença renal crônica atendidos no HOVET FMVZ-USP.

PACIENTE	pH	BICARBONATO (mEq/L)	Ânion gap	CREATININA (mg/dL)	FÓSFORO (mg/dL)
1	6,99	11,9	26,3	11,65	13,0
2	7,17	14,3	19,5	8,4	12,98
3	7,2	15,2	22,9	6,63	10,37
4	7,14	12,0	30,4	19,0	12,09
5	7,08	11,5	23	7,65	17,9
6	6,97	9,8	34,9	19,7	17,5
7	7,09	14,5	25,5	14,25	13,4
8	7,15	14,5	27	14,5	11,38
9	7,12	11,0	23,6	4,78	10,37
10	6,99	10,6	19,6	6,08	21,41
11	6,96	10,1	19,2	9,53	14,9
12	7,2	12,3	31,6	6,37	19,1
13	7,1	15,9	19,2	2,78	6,16
14	6,92	9,5	28,8	18,1	18,08
15	7,17	13,4	28,5	6,19	16,6
16	7,11	11,0	23	11,0	23,0
17	6,91	8,5	31,3	14,4	25,1
18	7,06	8,5	26,4	5,49	11,27
19	7,18	12,5	25,6	6,02	9,33
20	7,25	12,5	30,4	7,3	18,03
21	7,25	13,2	24,7	5,94	14,54
22	7,19	13,5	27,4	7,19	15,3
23	7,25	15,8	21,4	3,87	6,96
24	7,14	13,6	29,5	9,67	10,14
25	7,19	15,2	28,4	15,42	17,3
26	7,18	15,8	22,6	5,79	16,0
27	7,13	14,6	20,7	3,88	6,24
28	7,05	11,0	26,7	8,99	18,59
29	7,10	10,1	24,6	3,02	9,03
30	7,20	10,5	26,5	5,98	11,18

O efeito fósforo médio obtido foi de -4,78 (variação de -11,08 a -0,09) e os valores dos 30 animais estão distribuídos na Tabela 7. Em apenas 3 dos 30 animais, o fósforo não apresentou uma contribuição significativa no quadro de acidose metabólica.

Tabela 7. Cálculo do efeito do fósforo como causador de acidose metabólica de 30 gatos com doença renal crônica atendidos no HOVET FMVZ-USP.

PACIENTE	EFEITO FÓSFORO
1	-4,06
2	-4,05
3	-2,53
4	-3,53
5	-6,90
6	-6,67
7	-4,29
8	-3,12
9	-2,53
10	-8,94
11	-5,16
12	-7,6
13	-0,09
14	-7,01
15	-6,15
16	-9,86
17	-11,08
18	-3,06
19	-1,93
20	-6,98
21	-4,95
22	-5,39
23	-0,56
24	-2,40
25	-6,55
26	-5,8
27	-0,14
28	-7,30
29	-1,76
30	-3,00

A média do *ânion gap* dos animais avaliados foi de 25,6, sendo a referência do Serviço de Laboratório Clínico considerar normal até 21. Com base nisso podemos observar a predominância de acidose metabólica com elevação do *ânion gap*.

5 DISCUSSÃO

Os gatos selecionados para esta avaliação apresentaram concentrações séricas diferentes de creatinina e fósforo, como também as manifestações clínicas e estado geral variados. Isso permitiu focar no efeito do fósforo no equilíbrio ácido-básico de uma maneira menos tendenciosa, já que os animais não formaram um grupo homogêneo.

Os pacientes deste estudo não foram separados de acordo com os estágios da DRC conforme as recomendações da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), pois alguns animais apresentaram apenas uma única dosagem sérica de creatinina, o que não seria adequado proceder ao estadiamento.

A DRC é uma doença frequente em felinos e pode chegar a ter prevalência de 4% segundo Elliot (2007) e em gatos acima de 10 anos pode acometer entre 30 a 40% da população. Na rotina do HOVET-FMVZ/USP muitos gatos são atendidos diariamente com esta afecção, porém o número baixo de exames avaliados neste estudo pode ser justificado pelo fato de muitos animais que foram atendidos não se encaixarem nos critérios de inclusão estabelecidos para esse estudo.

Dos 30 exames avaliados, 67% foram fêmeas e 33% machos, apesar de não existir predisposição sexual para ocorrência de DRC na literatura, White e colaboradores (2006) em um estudo prospectivo observaram uma ocorrência de DRC em machos de maneira mais precoce do que em fêmeas, mas isso não foi observado neste estudo.

A idade média dos pacientes foi 9,2 anos e variou entre 3 e 19 anos. De acordo com um estudo de DiBartola (1987), 53% dos felinos acometidos pela DRC apresentavam idade superior a 7 anos.

Para determinar a presença de hiperfosfatemia em um paciente com doença renal crônica é preciso levar em conta as recomendações da IRIS, pois o valor máximo de fósforo é dado de acordo com o estágio da doença. Apesar do valor de referência para fósforo utilizado no cálculo ser o valor de referência do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, optou-se por esse valor, já que em muitos pacientes não foi possível determinar o estágio da doença pela avaliação única da concentração de creatinina sérica. Isso possivelmente reduziu a sensibilidade em determinar a presença de hiperfosfatemia em alguns pacientes.

O valor sérico de fósforo dos pacientes variou muito. Apesar do estadiamento da DRC não ter sido feito neste estudo, observou-se valor de fósforo mais alto nos pacientes que apresentavam creatinina superior a 5mg/dL no momento da avaliação. Isso pode ser explicado tanto pelo fato de que no estágio mais avançado da doença (creatinina >5mg/dL) a hiperfosfatemia é mais significativa, já que a taxa de filtração glomerular é menor e os mecanismos compensatórios já não são mais efetivos (POLZIN, 2011) e também pelo fato de nos quadros de descompensação da doença, os mecanismos compensatórios não terem tempo suficiente para começarem a agir.

Alguns animais apresentavam nefrólitos e/ou ureterólitos, o que predispõe a descompensação do quadro por uma súbita redução na taxa de filtração. Isso causa o aumento abrupto da concentração de fósforo sérico, pois os mecanismos compensatórios não tiveram tempo suficiente para entrarem em ação. Esta pode ser a razão pela qual alguns pacientes apresentaram valores de fósforo extremamente elevados.

De acordo com Sadjadi et al (2017), em pacientes humanos com DRC a hiperfosfatemia é uma importante causa de acidose metabólica com elevação do *ânion gap*, apesar de não ser comumente citada. O cálculo do AG é realizado subtraindo os principais cátions (sódio e potássio) dos principais ânions (cloro e bicarbonato). Constituem o AG os ácidos orgânicos não rotineiramente mensurados, como fosfatos, citratos, sulfatos, entre outros. Nas enfermidades em que há acúmulo desses ácidos orgânicos como corpos cetônicos na cetoacidose diabética ou hiperfosfatemia na doença renal crônica, ocorrerá elevação do AG.

O aumento do AG reflete o aumento desses ácidos orgânicos que necessitam de bicarbonato para serem neutralizados, o que leva a uma redução da concentração sanguínea de bicarbonato. Isso também é explicado de acordo com o princípio da eletroneutralidade, ou seja, a somatória dos cátions deve ser igual à dos ânions. Quando há o aumento do AG ocorre também um aumento das cargas negativas e por conta disso há uma redução compensatória do ânion bicarbonato presente no sangue. Portanto, na hiperfosfatemia decorrente da doença renal crônica podemos observar elevação do AG que consome bicarbonato, caracterizando, dessa forma, o quadro de acidose metabólica.

O efeito do fósforo calculado em 27 dos 30 animais apresentou valor inferior a -1, o que de acordo com Fencel (2010) apresenta contribuição na acidificação do sangue. Os outros 3 animais que não tiveram o fósforo como parcela participante na acidificação, pois apresentaram

concentração sérica muito semelhante ao valor de referência utilizado, sendo esta a razão pela qual não foi observada uma participação do fósforo na acidose metabólica desses pacientes.

Em 3 dos 30 animais, não foi possível observar um papel significativo do fósforo como causador da acidose metabólica, logo, outros ânions não mensurados poderão estar envolvidos na redução dos níveis de bicarbonato. O lactato é comumente associado a quadros de acidose metabólica com elevação do AG. Entretanto no período em que os casos foram levantados, a mensuração desse componente não foi realizada na rotina de atendimentos dos casos de DRC no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

A hiperfosfatemia na doença renal crônica é responsável por causar a progressão rápida da doença, mineralização de tecidos e está relacionada com o aumento da mortalidade, tanto no homem quanto nos animais (POLZIN, 2011). Minimizar a retenção de fósforo é um objetivo muito importante na terapia do paciente doente renal crônico. Dessa forma, o suporte nutricional é de extrema importância para controlar os níveis séricos de fósforo. Dietas comerciais, formuladas especialmente para pacientes com doença renal crônica, apresentam teor reduzido de proteína e fósforo e mostram-se eficientes em atingir concentrações séricas ideais de fósforo de acordo com cada estágio da doença. Porém, ainda não há um consenso quanto ao melhor momento de se iniciar a dieta coadjuvante. Na fase mais avançada da doença, muitas vezes o paciente felino apresenta êmese, anorexia e ou apetite seletivo e por conta disso poderá não aceitar o alimento, chegando até a criar aversão pelo mesmo. No estágio inicial da doença muitas vezes não há hiperfosfatemia, já que os mecanismos compensatórios ainda são capazes de atuar. Nessa fase, alguns autores acreditam que não há benefícios em iniciar uma dieta própria para paciente com doença renal crônica, já que a restrição proteica pode acarretar em uma redução importante da massa muscular e acelerar o catabolismo proteico, uma vez que felinos são carnívoros estritos. Portanto, caberá ao clínico decidir qual o melhor momento para prescrever a dieta comercial coadjuvante, o quelante de fósforo ou ambos ao paciente, tendo em mente os benefícios e as possíveis complicações, a fim de assegurar o bem-estar e a qualidade de vida do paciente.

6 CONCLUSÃO GERAL

A doença renal crônica apesar de não ter sua etiologia completamente conhecida, é muito frequente na espécie felina. As complicações da perda gradual da função renal são inúmeras e para oferecermos o melhor tratamento, é preciso estadiar e subestadiar o paciente de acordo com as recomendações da IRIS, avaliar a presença de alterações esperadas da doença e investigar doenças concomitantes. Assim, será possível instituir a melhor terapia e aumentar a qualidade de vida do paciente.

Como já descrito, a hiperfosfatemia acompanha pacientes com DRC e neste estudo isso não foi diferente. Com isso, podemos afirmar que o fósforo desempenha um papel importante no equilíbrio ácido-básico dos pacientes, predispondo ao quadro de acidose metabólica. Entretanto, não é o único responsável por causar tal efeito. Os pacientes muitas vezes desidratados e hipoperfundidos podem apresentar hiperlactatemia, o que causa o aumento do *anion gap* e acidose metabólica normoclorêmica. Essa talvez seja a explicação pela qual alguns animais desse estudo não apresentaram efeito do fósforo significativo além do fato de não apresentarem hiperfosfatemia tão significativa.

Pelo fato do fósforo ter excreção exclusivamente renal, com a perda gradativa da função renal e dos mecanismos compensatórios, se a ingestão de fósforo se mantiver a mesma, os níveis séricos aumentarão. Dessa forma faz-se importante a restrição de fósforo para felinos com doença renal crônica com o objetivo de evitar a hiperfosfatemia e todas as suas complicações, dentre elas a acidose metabólica, a progressão da doença e o aumento da mortalidade. Em situações em que a restrição alimentar não é possível, indica-se o uso de quelantes de fósforo próximo ao horário das refeições.

7 REFERÊNCIAS

- ADAMS, L., et al. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 1994; 70: 347–357.
- ATKINS, CE; TYLER, R; GREENLEE, P. Clinical, biochemical, acid-base, and electrolyte abnormalities in cats after hypertonic sodium phosphate enema administration. *Am J Vet Res* 1985; 46:980-8.

BATES, JA. Phosphorus: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 471–75.

BIJSMANS, ES; JEPSON, RE; CHANG, YM, et al. Changes in systolic blood pressure over time in healthy cats and cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 855–861.

BLOCK, G., et al. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.

BONIATTI, MM; CARDOSO, PR, CASTILHO, RK, et al. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009; 35:1377– 1382.

BOYD, L.M., et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1111– 1117.

BRAFF, J; OBARE, E; YERRAMILI, M, et al. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1699–1701.

BROWN, AJ; DUSSO, A; LOPEZ-HILKERS, et al. 1,25-(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989; 35:19–23.

BROWN, S. Physiology of the kidney. In: Bartges J, Polzin DJ. *Nephrology and urology of small animals*. 1 st ed. Iowa, EUA: Wiley-Blockwell, 2011.

BROWN, S; ATKINS, C; BAGLEY, R, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 542 –558.

BRUSKIEWICZ, KA; NELSON, RW; FELDMAN, EC, et al. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980–1995). *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211:188–92.

BURK, RL; SCHAUBHUT, CW. Spontaneous primary hypoparathyroidism in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1975; 11:784–5.

CHEW, DJ; MEUTEN, DJ. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Vet Clin North Am* 1982; 12:411–38.

CLARK, CL; SACKS, GS; DICKERSON, RN, et al. Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduated dosing scheme. Results from a prospective clinical trial. Crit Care Med 1995; 23:1504–11.

CLARKSON, CE; FLETCHER, TF. Anatomy of the kidney and proximal ureter. In: Bartges J, Polzin DJ. Nephrology and urology of small animals. 1 st ed. Iowa, EUA: Wiley-Blockwell, 2011.

COWGILL, LD. Pathophysiology and management of anemia in chronic progressive renal failure. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 1992; 7: 175 –182.

DIBARTOLA, SP; WILLARD, MD. Disorders of phosphorus: hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In: DiBartola, SP. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4th ed. Missouri, EUA: Elsevier, 2012.

DIPALMA, JA; BUCLEY, SE, WARNER, BA, et al. Biochemical effects of oral sodium phosphate. Dig Dis Sci 1996; 41:749–53.

DUBIN, A; MENISES, MM; MASEVICIUS, FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med 2007; 35:1264–1270.

ELLIOT, J. and BARBER, P. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. J Small Anim Pract 1998; 39: 78–85.

ELLIOT, J. et al. Symposium on Phosphatemia Management in the Treatment of Chronic Kidney Disease. Louisville, KY: Vetoquinol 2006.

ELLIOTT, J., et al. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. J Small Anim Pract 2003; 44: 65–70.

ELLIOTT, J; BARBER, PJ; SYME, HM, et al. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. J Small Anim Pract 2001; 42: 122 –129.

FELDMAN, EC; NELSON, RW. Disorders of growth hormone. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 60.

FENCL, V; JABOR, A; KAZDA, A, et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2246–2251.

FETTMAN, M., et al. Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base balance and mineral and bone metabolism in adult cats. Am J Vet Res 1992; 53: 2125–2135.

FINCO, DR. The role of phosphorus restriction in the management of chronic renal failure in the dog and cat. In: Proc 7th Kal Kan Symposium. 1983. p. 131–4.

FLISER, D., et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2601–2608.

GOLDSTEIN, RE; MARKS, SL; KASS, PH, et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 826 –828.

GOUNI, V; TISSIER, R; MISBACH, C, et al. Influence of the observer's level of experience on systolic and diastolic arterial blood pressure measurements using Doppler ultrasonography in healthy conscious cats. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 94 –100.

HALL, JA; YERRAMILI, M; OBARE, E, et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1676–1683.

HAMM, L.L; NAKHOUL, N; HERING-SMITH, KS. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2232-42.

HARE, R; DOBBS, C; SAYMAN, K, et al. Calcipotriene poisoning in dogs. *Vet Med* 2000;95:770–8.

HARPER, EJ, HACKETT, RM, WILKINSON, J, et al. Age-related variations in hematologic and plasma biochemical test results in beagles and Labrador retrievers. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:1436–42.

HARRIS, R.C. and NEILSON, E.G. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med* 2006; 57: 365–380.

HAYES, G; MATHEWS, K; DOIG, G, et al. The feline acute patient physiologic and laboratory evaluation (Feline APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized cats. *J Vet Intern Med* 2011; 25:26–38.

HOPPER, K; EPSTEIN, S. E; KASS, P. H. and MELLEMA, M. S. (2014), Evaluation of acid–base disorders in dogs and cats presenting to an emergency room. Part 1: Comparison of three methods of acid–base analysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24: 493–501.

HOSTETTER, T., et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. J Am Soc Nephro 2001; 112: 1315–1325.

International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD. http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf (2017).

JENKINS, TL; COLEMAN, AE; SCHMIEDT, CW, et al. Attenuation of the pressor response to exogenous angiotensin by angiotensin receptor blockers and benazepril hydrochloride in clinically normal cats. Am J Vet Res 2015; 76: 807 –813.

JEPSON, RE; ELLIOTT, J; BRODBELT, D, et al. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. J Vet Intern Med 2007; 21: 402 –409.

JEPSON, RE; HARTLEY, V; MENDEL, M, et al. A comparison of CAT Doppler and oscillometric Memoprint machines for non-invasive blood pressure measurement in conscious cats. J Feline Med Surg 2005; 7: 147 –152.

JEPSON, RE; SYME, HM and ELLIOTT, J. Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate. J Vet Intern Med 2014; 28: 144 –153.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: Histologia básica 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 315-331.

KIDDER, AC and CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there? J Feline Med Surg 2009; 11: 913–924.

KING, J.N., et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. J Vet Intern Med 2007; 21: 906–916.

KING, JN; GUNN-MOORE, A; TASKER S, et al. Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. J Vet Intern Med 2006; 20: 1054 –1064.

KOCH, A, WEISKIRCHEN, R, BRUENSING, J, et al. Regulation and prognostic relevance of symmetric dimethylarginine serum concentrations in critical illness and sepsis. Mediators Inflamm 2013; 2013: 413826.

KOGIKA, MM; WAKI, MF; MARTORELLI, CR. Doença renal crônica, p.1394-1409. In: Jericó M.M., Neto J.P.A. & Kogika M.M. 1 ed. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Vol.2. Roca, Rio de Janeiro, 2015.

KREISBERG, RA. Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *Hosp Pract* 1977;12:121–8.

LEVINE, BS, KLEEMAN, CR. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: clinical and pathophysiologic aspects. In: Narins RG, editor. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1045–1090.

LIPTAK, JM; HUNT GB; BARRS, VR, et al. Gastroduodenal ulcer - ation in cats: eight cases and a review of the literature. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 27 –42.

LULICH, JP; OSBORNE, CA; O'BRIEN, TD, et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compen Contin Educ Pract Vet* 1992; 14: 127–152.

MALLTA, J; MICHEL, D; SALAUN, P, et al. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012; 30:391–398.

MARTIN, M; MURRAY, J; BERNE, T, et al. Diagnosis of acid-base derange- ments and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physicochemical approach. *J Trauma* 2005; 58:238–243.

MCLELAND, SM; LUNN, KF; DUNCAN, CG, et al. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 827 –837.

MITCH, W. Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 67: 359–366.

MURER, H; HERNANDO, N; FORSTER, I, et al. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80:1373–409.

NAGODE, LA; CHEW, DJ; PODELL, M. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with renal failure. *Vet Clin North Am* 1996; 26:1293–13330.

O'NEILL, DG; CHURCH, DB; MCGREEVY, PD; et al. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *Vet J* 2014; 202: 286–291.

OSTER, JR; PEREZ, GO; VAAMONDE, CA. Relationship between blood pH and potassium and phosphorus during acute metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1978; 235: F345–F351.

PAGE, RL; LEIFER, CE; MATUS, RE. Uric acid and phosphorus excretion in dogs with lymphosarcoma. *Am J Vet Res* 1986;47:910–2.

PAPICH, M.G. Table of common drugs: approximate dosages. In: BONAGURA, J.D. Kirk's current veterinary therapy XIII. Small animal practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.1241–1264.

PARKINSON, S; TOLBERT, K, MESSENGER, K, et al. Evaluation of the effect of orally administered acid suppressants on intragastric pH in cats. J Vet Intern Med 2015; 29: 104 – 112.

PETERSON, ME; JAMES, KM; WALLACE, M, et al. Idiopathic hypoparathyroidism in five cats. J Vet Intern Med 1991; 5:47–51.

POLZIN, D., et al. Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction of renal mass: influence of dietary protein intake. Lab Invest 1988; 58: 172–183.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. Chronic renal failure: what's new? Compendium on Continuing Educ Pract Vet, Supplement, v.19, n.3, p.69–74, 1997.

POLZIN, DJ. Chronic kidney disease. In: Bartges J, Polzin DJ. Nephrology and urology of small animals. 1 st ed. Iowa, EUA: Wiley-Blockwell, 2011.

QUIMBY, JM and LUNN, KF. Mirtazapine as an appetite stim - ulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. Vet J 2013; 197: 651 –655.

QUIMBY, JM; BROCK, WT; MOSES K, et al. Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. J Feline Med Surg 2015; 17: 692 –697.

REYNOLDS, BS and LEFEBVRE, HP. Feline CKD: pathophysiology and risk factors – what do we know? J Feline Med Surg 2013; 15 Suppl 1: 3–14.

REYNOLDS, CA; OYAMA, MA; RUSH, JE; et al. Perceptions of quality of life and priorities of owners of cats with heart disease. J Vet Intern Med 2010; 24: 1421 –1426.

RISHNIW, M and BICALHO, R. Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation. J Feline Med Surg 2015; 17: 329–337.

RUBIN, S.I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. Vet Clin North Am: Small Animal Practice, v.27, n.6, p.1331–1354, 1997.

SENT, U, GOSSL, R; ELLIOTT, J, et al. Comparison of efficacy of long-term oral treatment with telmisartan and benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1479 –1487.

SHAIKH, A; BERNDT, T; KUMAR, R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1203–10.

SLATAPOLSKY, E; CAGLAR, S; GRADOWSKA, L, et al. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 1972;2:147.

SMITH, SA; TOBIAS, AH; JACOB, KA, et al. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992–2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J Vet Int Med* 2003;17:73–83.

SPANGLER, WL; GRIBBLE, D; LEE, TC. Vitamin D intoxication and the pathogenesis of vitamin D nephropathy in the dog. *Am J Vet Res* 1979;40:73–83.

SPANGLER, WL; MUGGLI, FM. Seizure-induced rhabdomyolysis accompanied by renal failure in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:1190–4.

SPARKES, A.H. Diagnosis and management of chronic renal failure in cats. In: *Urinary tract disease in dogs and cats*. British Small Animal Veterinary Association Conference. Waltham USA, Inc., 1998. p. 24–31.

SPARKES, AH; CANEY, S; CHALHOUB, S; et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 219–239.

STEWART, PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444–1461.

SYME, HM. Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? *J Feline Med Surg* 2009; 11: 211 –218.

SYME, HM; BARBER, PJ; MARKWELL, PJ, et al. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1799 – 1804.

TAYLOR, JA; JACOBS, RM; LUMSDEN, JH, et al. Perspectives on the diagnosis of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 1989;30:477–81.

TENENHOUSE, HS; MURER, H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:240–7.

THATTE, L; OSTER, JR; SINGER, I, et al. Review of the literature: severe hyperphosphatemia. *Am J Med Sci* 1995;310:167–74.

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In Cunningham, J. G. *Fisiologia veterinária*. 4. ed. Barcelona: Guanabara Koogan, 2009. p. 409-442

WILLARD, MD; ZERBE, CA, SCHALL, WD, et al. Severe hypophosphatemia associated with diabetes mellitus in six dogs and one cat. *J Am Vet Med Assoc* 1987;190:1007–10.