

# **DOENÇA RENAL CRÔNICA EM GATOS: A IMPORTÂNCIA DOS ESTADIAMENTOS E DO DIAGNÓSTICO PRECOCE: REVISÃO DE LITERATURA**

MAZUTTI, Monique Luiza da Cunha<sup>1</sup>  
FERREIRA, Ana Bianca Gusso<sup>2</sup>

## **RESUMO**

A doença renal crônica é uma doença de grande incidência da espécie felina e é responsável por altas taxas de morbidade e de mortalidade. Possui uma evolução insidiosa, irreversível e progressiva. Seu tratamento clínico tem caráter paliativo. A sociedade Internacional de Interesse Renal planeou um sistema de classificação da doença renal, com o objetivo de amparar a aplicação de orientações clínicas adequadas para o diagnóstico, a terapêutica e o prognóstico dessa doença. Esse sistema de estadiamento continuará evoluindo através de novas pesquisas e novos estudos clínicos, no sentido de diagnosticar antecipadamente a doença renal, que permitirá a instituição de medidas preventivas, de tratamento e de monitorização, os quais retardarão a progressão da doença, deixando melhor a qualidade de vida dos pacientes doentes renais. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica de cunho descritivo referente a doença renal crônica, utilizando como método de pesquisa busca na base de dados Scielo, periódicos Capes, literaturas nacionais e internacionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença renal crônica, doença renal, estadiamento da doença renal, sociedade internacional interesse renal.

## **1. INTRODUÇÃO**

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma falência renal que persiste por um período prolongado de tempo, que pode ser de meses ou de anos. Apresenta injurias estruturais renais irreversíveis que causam uma série de alterações metabólicas, independente da sua causa primária. A maior incidência é em gatos com mais de sete anos. É uma afecção frequentemente achada em gatos, pois é uma das doenças mais comuns na espécie felina. Pacientes com essa doença podem sobreviver por muitos anos, algumas vezes, com qualidade de vida.

Os sinais clínicos comuns incluem oligúria ou anúria, polidipsia, desidratação, vômito, odor de halito urêmico, úlceras em cavidade oral, necroses linguais, palatinas ou gengivais, convulsões, diarreia. O diagnóstico da doença renal crônica nos estágios iniciais possibilita o aumento da taxa de sobrevida dos animais, pois permite instituir o protocolo adequado para cada paciente. Exames complementares como hemograma, urinálise, bioquímica sérica, radiografia, ultrassonografia, biopsia renal são utilizadas para o diagnóstico da enfermidade. As lesões renais não podem ser corrigidas, mas as consequências clínicas e bioquímicas do funcionamento renal reduzido podem ser limitadas pela terapêutica sintomática e auxiliar.

O objetivo desta revisão de literatura é esclarecer a respeito da doença, seus estadiamentos, diagnósticos para que possa se estabelecer um tratamento adequado, retardando a progressão da doença.

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário FAG. Email: [monique\\_mazutti@hotmail.com](mailto:monique_mazutti@hotmail.com)

<sup>2</sup> Médica Veterinária e Docente no Centro Universitário FAG. Email: [anabiancagusso@gmail.com](mailto:anabiancagusso@gmail.com)

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 A ANATOMIA RENAL E A FISIOLOGIA DOS RINS**

Os rins nos felinos se dispõem bilateralmente no espaço retroperitoneal, junto da parede dorsal da cavidade abdominal, lateral a coluna vertebral (KONIG, 2004). O rim direito tem posicionamento ventral aos processos transversos da primeira à quarta vértebras lombares e o rim esquerdo situa-se ventralmente aos processos transversos da segunda a quinta vértebras lombares (GETTY, 1975).

Os rins possuem uma extremidade direcionada para o diafragma, chamada de extremidade cranial, e outra direcionada para a pelve, chamada de extremidade caudal. A margem lateral é disposta para a parede abdominal, enquanto a margem medial é disposta para o plano mediano da cavidade abdominal. A face dorsal está assentada na parede dorsal do abdome e a face ventral para o ventre do abdome. É de suma importância esses dados para a mensuração das dimensões dos rins (KONIG; LIEBICH, 2004).

Apresentam uma coloração vermelho vivo ou amarelo escuro avermelhado, são espessos e tem formato de grão de feijão, com a superfície dorsal ligeiramente achatada. Medem de 38 a 44 mm de comprimento, 27 a 31 mm de largura e 20 a 25 mm de espessura, e seu peso varia de 15 a 30 gramas (ELLENPORT, 1986).

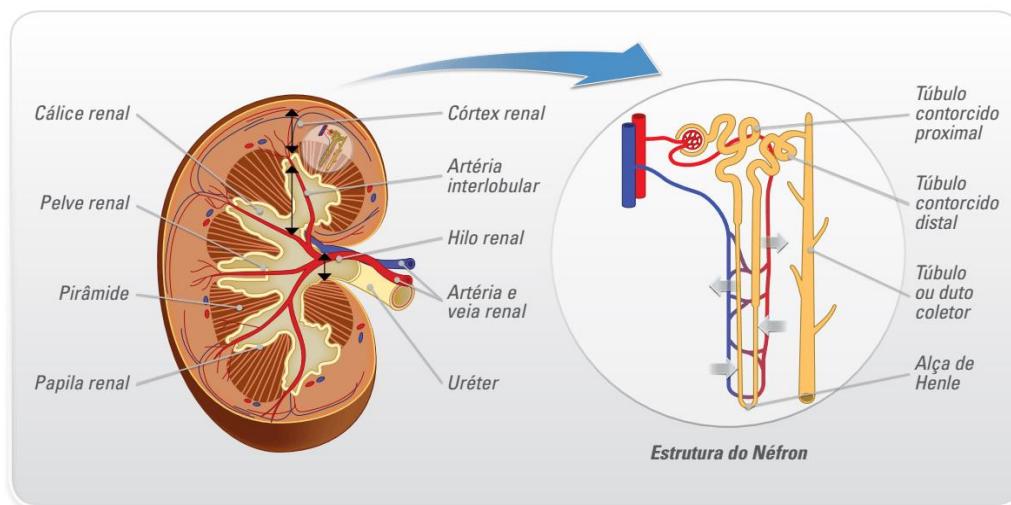
Os rins se movem durante a respiração, em gatos eles são mais moveis do que em cães. Quando o estômago está repleto eles são movidos em direção caudal, e em úteros com gestação são movidos em direção cranial (KEALY; MCALLISTER, 2005). Nos gatos, ambos rins podem-se palpar através da parede abdominal. Apenas as superfícies ventrais estão cobertas pelo peritônio e uma cápsula adiposa os envolvem, os protegendo de possíveis injúrias de órgãos adjacentes (KONIG; LIEBICH, 2004).

Os rins possuem uma cápsula fibrosa na qual envolve o parênquima renal. São duas zonas distintas em um corte transversal que constituem o parênquima: a medula renal e o córtex renal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999). O córtex está localizado na periferia do parênquima, sua cor é avermelhada e é granulado, a medula possui uma zona externa mais escura e a zona interna estriada (KONIG; LIEBICH, 2004). A borda medial do rim é recortada por uma abertura oval (chamada hilo), através do qual passam o ureter, a artéria renal, a veia renal, os vasos linfáticos e os nervos. Os rins são órgãos altamente vascularizados, com fluxo sanguíneo renal correspondendo a aproximadamente 20% do débito cardíaco (SENIOR, 2001). As artérias renais levam o sangue até o rim, onde se dividem em dois grandes ramos antes de penetrar o hilo, irrigando a parte anterior e

posterior do rim. Já a veia renal é responsável pela saída do sangue dos rins (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

O rim é composto da zona cortical (mais externa), pálida e medular (mais interna), escura, que são compostos por unidades de túbulos agrupados, chamados de néfrons (CARVALHO, 2004). Os néfrons são as unidades utilitárias e funcionais do rim, cada rim possui aproximadamente um milhão de néfrons (BACHA JR; BACHA, 2003). Cada néfron é composto por glomérulo, túbulo proximal, alça do néfron, túbulo distal e ducto coletor. A maioria dos glomérulos se localizam no córtex renal e os túbulos e vasos estão contidos tanto no córtex quanto na medula (OSBORNE; FINCO, 1995) (Figura 1).

Figura 1: Imagem de um rim, demonstrando região de córtex renal, pelve renal, hilo renal e vasos que o emergem, e aproximado a direita, a estrutura do néfron.



Fonte: Informativo técnico purina – Cuidando do sistema renal de gatos saudáveis (2015).

Para Maciel (2008), cada rim é um conglomerado de cerca de um milhão de néfrons aptos a formar a urina. O líquido é filtrado através do glomérulo e um longo túbulo, nele o líquido é convertido em urina em seu trajeto para a pelve renal. O sangue chega no glomérulo através da arteriola aferente e deixa-o através da arteriola eferente. Segundo o mesmo autor, o glomérulo é uma rede de capilares dentro da cápsula de Bowmann, cujo a pressão do sangue permite que o líquido seja filtrado através dessa cápsula, onde passará primeiro pelo túbulo contorcido proximal (TCP) que se encontra no córtex renal. O TCP continua como a porção reta próxima, que descende além do glomérulo e estende para a medula mais externa, até a alça de Henle (MACIEL, 2008).

À medida que o filtrado glomerular flui através dos túbulos, água e graus variados de solutos são reabsorvidos nos capilares tubulares. A água e as substâncias não reabsorvidas constituem a urina (MACIEL, 2008). A taxa de filtração glomerular (TFG) é expressa em milímetros de filtrado

glomerular formado em um minuto, por quilograma de peso corporal, essa taxa é um parâmetro importante para avaliação da funcionalidade renal, e este pode ser avaliado na prática clínica (VERLARNDER, 2009).

Os túbulos renais que constituem o néfron são o túbulo contornado proximal, a alça de Henle e o túbulo contornado distal. A principal função do túbulo contornado proximal é a reabsorção de água, solutos inorgânicos (sódio, cloro, bicarbonato, potássio e cálcio) e solutos orgânicos (glicose, aminoácidos). A alça de Henle é constituída por uma porção descendente, que é responsável pela absorção de água, e uma porção ascendente pela absorção de sódio, ureia e cloreto (JONES *et al*, 1997). Os túbulos contornados distais e dos ductos coletores são importantes locais de secreção de potássio e íons de hidrogênio ( $H^+$ ) (FINCO, 1995).

O número aproximado de néfrons em cada rim varia de acordo com a espécie. Os cães possuem em média 415.000 néfrons e os gatos de 190.000 a 500.000 (KÖNIG; LIEBICH, 2004; REECE, 2008). A principal função do néfron é retirar substâncias inúteis ao organismo do sangue, à medida que passam por ele. Essas substâncias são, especialmente, produtos finais do metabolismo, tais como ureia, ácido úrico, creatinina, sulfatos e fenóis e quando em excesso, eliminam sódio, potássio e cloretos (MACIEL, 2008). O rim altera a taxa de reabsorção e excreção de substâncias conforme a necessidade do organismo, excretando urina concentrada ou diluída em relação ao plasma, contribuindo também para o equilíbrio ácido-base do organismo (VERLANDER, 2009).

De acordo com Verlander (2009), os rins são responsáveis por excretar o excesso de íons de hidrogênio ( $H^+$ ), principalmente no túbulo proximal e no ducto coletor. O túbulo proximal é responsável pela maior parte de secreção do ácido, enquanto o ducto coletor é o principal responsável pelo controle da excreção de ácido e pelo controle do ph final da urina.

O complexo justaglomerular é composto por células especializadas na parede das arteríolas glomerulares aferentes, as quais estão em contato com uma porção do túbulo contorcido distal, conhecido como macula densa (GANS; MERCER, 1988). Em certas condições, essas células liberam o hormônio renina, o qual afeta diretamente na pressão arterial (PA). A renina aumenta os níveis de angiotensina II no sangue, o que causa vasoconstrição geral e consequente aumento da PA. Também estimula a liberação dos esteroides vasopressina e de aldosterona, os quais atuam na reabsorção de água e sais (MACIEL, 2008).

Os rins atuam na homeostasia de cálcio e fósforo, juntamente com três hormônios: PTH, calcitriol e calcitonina. Esses hormônios tem ação nos rins, ossos e intestino. Os rins são a principal fonte de hidroxilase, a enzima que converte 25-hidroxicolecalciferol para a forma de vitamina D3, calcitriol e também por ser importante no metabolismo e excreção do PTH (MACIEL, 2008). A

redução da conversão de vitamina D3 causa prejuízo na absorção intestinal de cálcio e hiperparatireoidismo secundário (BIRCHARDS; SHERDING, 1998).

Segundo Maciel (2008), os rins produzem a eritropoietina, uma glicoproteína que atua na medula óssea para alevantar a produção de hemácias em casos de hipóxia. Quantidades elevadas de eritropoietina são produzidas no rim em casos de hipóxia. A ação dessa glicoproteína localiza-se principalmente nas células tronco, elevando a conversão destas em hemocitoblasto.

A azotemia é definida como o acúmulo de resíduos nitrogenados na corrente circulatória, e identifica-se, principalmente, pelos valores elevados de nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica. Uremia é definido pela presença de sinais clínicos mais a azotemia. (LORENZ; CORNELIUS; FERGUSON, 1996). Sinais clássicos de azotemia, também chamados de síndrome urêmica ou uremia, são caracterizados por depressão, anorexia, hálito urêmico, letargia e vômito. Perda de peso, halitose, micção inadequada, constipação e fraqueza podem ocorrer. Os gatos com DRC podem descompensar e apresentar-se em crise urêmica aguda a qualquer momento (TUZIO, 2004). Polzin (2013) cita também sinais de estomatite, anorexia, diarreia, ulcerações gastro entéricas e alterações neurológicas, como ataxia, incoordenação, hiperexitabilidade e convulsões.

## **2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Hodiernamente, o termo Doença Renal Crônica (DRC) é utilizado como definição de presença de lesão renal persistente pelo mínimo de três meses e é caracterizado pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e estrutural de um ou de ambos os rins, onde pode-se observar a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) em até 50% do seu valor normal (POLZIN *et al*, 2005). Segundo Polzin (2011), as lesões renais podem ser representadas macro ou microscopicamente, fazendo-se necessário a utilização de técnicas de imagem para a detecção de alterações morfológicas macroscópicas, análise de amostras séricas ou de urina para uma análise funcional, e biopsia tecidual para a detecção de alterações histológicas do parênquima. A DRC em gatos é progressiva, mesmo que a evolução da doença seja muito variável, os episódios de progressão podem alternar com longos períodos em que as funções renais se mantêm clinicamente estáveis (ROSS *et al*, 2006).

O predomínio de doenças renais na espécie canina é de 0,5 a 7% e na espécie felina é de 1,6 a 20%, é uma das doenças que mais acometem a espécie felina (WATSON, 2001; LUND *et al*, 1999). Embora acometa animais de todas as idades, com o aumento da idade do paciente, aumenta a taxa de mortalidade (MIYAGAWA; TAKEMURA; HIROSE, 2010). A doença renal é costumeiramente diagnosticada em gatos geriátricos, acredita-se que 30% dos gatos maiores que 15 anos de idade

possuem evidências de doença renal (LULICH *et al*, 1992). De acordo com dados da Universidade de Purdue (EUA), a prevalência da DCR em animais maiores de 10 anos foi de 63 %, sendo 31% dos gatos entre 10 e 15 anos e 32% dos animais acima de 15 anos (LULICH; OSBORNE O'BRIEN; POLZIN, 1992). Doença renal é a segunda maior causa de morte em gatos (SCHENCK; CHEW, 2010). Os gatos machos são acometidos com maior frequência que as fêmeas. As raças com maior incidência da doença são os Persas, Maine Coon, Siameses e Abissínios (WHITE NORRIS BARAL; MALIL, 2006).

## 2.2.1 ETIOLOGIA

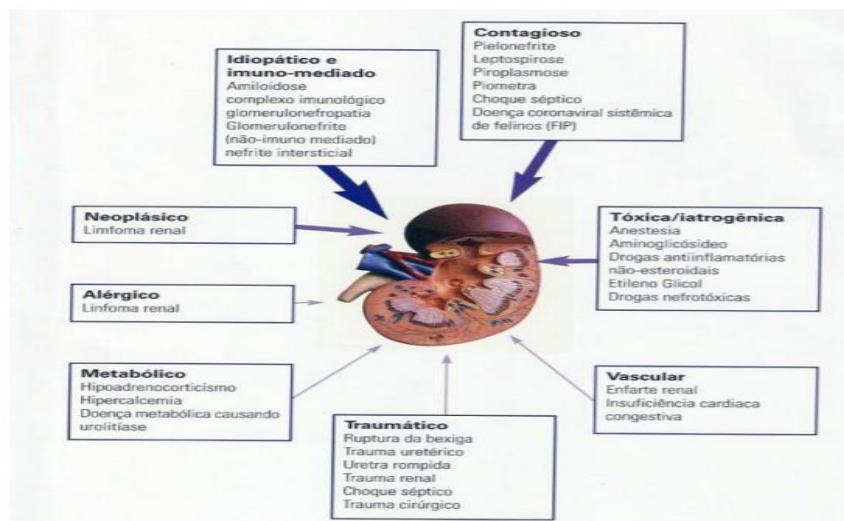
As explicações para o desenvolvimento da DRC podem ser de origem adquirida ou congênita, familiar (BIRCHARDS; SHERDING, 1998; LUSTOZA; KOGIKA, 2003; LYONS *et al*, 2004; WHITE; LEES, 2011). As suspeitas das causas congênitas ou familiares são evidenciadas de acordo com a raça do animal, antecedentes mórbidos familiares, idade de surgimento da doença, ou através de achados radiográficos e ultrassonográficos (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005). Dentre as causas congênitas mais comuns são a doença renal policística – relacionada a uma mutação no gene PKD-1, transmitida geneticamente de forma autossômica dominante e com maior ocorrência na raça Persa. Ainda a amiloidose renal, que pode ocorrer em gatos Siameses e Abissínios, e as aplasias e displasias renais, que não são tão comuns na espécie felina (LYONS *et al*, 2004; WHITE, LEES, 2011).

A DRC adquirida pode resultar de lesões glomerulares, intersticiais, tubulares, ou da vascularização renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005), essas podem ser devido a fatores pré-renais, como fluxo renal reduzido (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004), hipertensão sistêmica (BROWN *et al*, 1997), nefropatia hipercalcêmica, ou de fatores renais como a glomerulonefrite e pielonefrite (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004), também neoplásica como o linfossarcoma renal (BROWN, 1999). O linfoma é a neoplasia primária que acomete com frequência em felinos, sendo responsável por 16% dos casos de DRC (DIBARTOLA RUTGERS; ZACK; TARR, 1987) e pós-renais, como obstrução do trato inferior (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004).

A DRC adquirida possui diversas causas. Pode ter início devido um processo de lesão extenso e agudo ou por lesões menores que ocorreram ao longo da vida do animal. Dentre os principais mecanismos da lesão renal relacionados com o desenvolvimento de DRC estão os processos inflamatórios e infecciosos, utilização de drogas nefrotóxicas, intoxicações, urolitíases e obstrução do fluxo renal, injuria renal aguda, hipertireoidismo, neoplasias e vacinação (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

As doenças infecciosas que causam nefrite intersticial incluem a leptospirose, a pielonefrite e a peritonite infecciosa felina (PIF). A glomerulonefrite crônica também constitui uma causa comum de DRC em gatos, esta afecção está geralmente associada a doenças em outros órgãos e são causadas pela deposição de imunocomplexos. As doenças infecciosas e inflamatórias afetam todos os componentes renais (FORRESTER; LEES, 1998). Segundo os mesmos autores, as afecções associadas a glomerulonefrite em gatos são: a infecção por vírus da leucemia felina, endocardite bacteriana, dirofilariose, micoses sistêmicas, piometras, hiperadrenocorticismo, tratamento prolongado com glicocorticoides, neoplasias, pancreatite crônica, piodermitite crônica e poliartrite (Figura 2).

Figura 2: Causas da doença renal crônica adquirida



Fonte: FOCUS (2004).

Os principais agentes nefrotóxicos são os antinflamatórios não esteroidais, os antibióticos de classe dos aminoglicosídeos, agentes quimioterápicos como a doxorrbicina e o metrotrexato, ciclosporina, sulfadiazina e os contrastes radiológicos. As intoxicações são causadas pela ingestão de plantas tóxicas, como o lírio (*Lilium sp.*), alimentos como uvas e carambolas, e o etilenoglicol (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

As urolitíases no trato urinário superior são comumente encontradas em felinos com DRC e pode ocorrer em 15 % dos gatos acometidos. A composição frequente dos urólitos é oxalato de cálcio, o qual corresponde a 98 % dos urólitos encontrados (BUCKLEY; HAWTHORNE; COLYER STEVENSON, 2011). A maior complicaçao das urolitíases são as obstruções do fluxo urinário, que causam hidronefrose e lesão do parêntima, podendo resultar na perda o rim que foi afetado (KYLES *et al*, 2005).

O hipertireoidismo é a doença endócrina mais corriqueira em felinos idosos e é um importante causador da DRC. O aumento da atividade tireoidiana leva a um aumento no fluxo de sangue renal e na taxa de filtração glomerular (TFG), aumento da pressão arterial, proteinúria e hipertrofia tubular, além das alterações cardíacas que podem levar a lesão renal secundária. O hipertireoidismo pode mascarar a existência e o estágio da doença renal crônica. Em animais tratados para esta doença, ocorrem alterações na função renal em até algumas semanas após o tratamento (VAN HOEK; DAMINET, 2009).

A vacinação contendo vírus cultivados em células renais felinas de Crandell Rees (Crandell Rees feline kidney cells – CRFK), como o herpes-vírus felino tipo 1, calcivírus e vírus da panleucopenia felina, mesmo após o processo de produção da vacina podem conter proteínas CRFK que induzem a formação de anticorpos anti-CRFK e autoanticorpos, os quais podem lesionar os rins e causar uma inflamação intersticial, porém não está comprovado se essa inflamação pode levar ao desenvolvimento da DRC (WHITTEMORE; HAWLEY JENSEN; LAPPIN, 2010).

## 2.2.2 Fisiopatologia da doença renal

A DRC, independente da causa da lesão, na grande maioria dos casos é resultado de nefrite no túbulo intersticial e fibrose do tecido renal. Nos felinos em questão, a doença glomerular primária é inabitual e ocorre com maior frequência secundária a infecções sistêmicas ou neoplásicas (DIBARTOLA; RUTGERS; ZACK TARR, 1987; LULICH OSBORNE; O'BRIEN; POLZIN, 1992; ROSS *et al*, 2006, ICHII *et al*, 2011).

Após a instalação da doença, devido as lesões e perda de néfrons, ocorre um aumento compensatório da taxa de filtração glomerular (TFG) de cada paciente, com o aumento da pressão intraglomerular dos néfrons remanescentes. O aumento do fluxo no capilar faz ocorrer um aumento da passagem de proteínas e assim, maior filtração das mesmas (NHANHARELLI, 2018). Esse aumento de proteínas no ultrafiltrado requer um aumento da reabsorção tubular, ocasionando lesões epiteliais (BROWN, 1995). Devido essa sobrecarga dos néfrons, inicia-se o estabelecimento de um processo inflamatório renal, com a infiltração de células inflamatórias polimorfonucleares (LULICH OSBORNE; O'BRIEN; POLZIN, 1992). A produção de citocinas pró-fibróticas (entre elas o TGF-B1) pelas matrizes inflamatórias estimulam o aumento da produção de matriz extracelular pelos fibroblastos, que iniciam um processo e fibrogênese (ARATA *et al*, 2005). Os fibroblastos ativados produzem colágeno em grande quantidade e fibronectina que se depositam no interstício, causando fibrose e disfunção renal. As células do epitélio tubular também são fontes de miofibroblastos e sofrem essa transformação epitelio-mesenquimal (YABUKI *et al* 2010).

Desse modo, outro agente envolvido na patogênese da doença renal crônica em felinos é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que apresenta atividade elevada nessa espécie (TAUGNER; BAATZ; NOBILING, 1996). A produção de angiotensina II (AII) conduz a vasoconstricção da arteríola eferente renal, assim aumentando a pressão de filtração do capilar glomerular e aumenta a produção de matriz extracelular e fibrose. A aldosterona colabora na retenção de sódio e potássio, resultando em hipocalemia e hipertensão arterial sistêmica. A hipóxia crônica e o estresse oxidativo também contribui para o desenvolvimento da DRC em felinos (ARATA *et al*, 2005; LIU, 2011).

O aumento da TFG dos néfrons remanescentes, inicialmente, é eficiente para realizar-se a excreção dos produtos do metabolismo, e assim as suas manifestações são brandas ou inexistentes. Porém, com a evolução da doença, o processo de inflamação e a hipertrofia renal ocasionam lesão e apoptose dos néfrons remanescentes, sendo essa ação responsável pela progressão da doença (BROWN; BROWN, 1995). Os gatos possuem cerca de 400.000 néfrons, para que ocorra azotemia é necessário um comprometimento superior a 3/4 dos néfrons funcionais (NHANHARELLI, 2018).

### **2.2.3 Sinais Clínicos**

Para Chew e Di Bartola (1992), a grande maioria dos sinais clínicos da DRC resulta dos efeitos da perda da função renal, e não das próprias lesões renais. Polzin *et al* (1992) afirmam que, em seus estágios iniciais, a DRC frequentemente permanece silenciosa por prolongados períodos. Poliúria, polidipsia e noctúria leves a moderadas, estão, com frequência, entre os sintomas mais precoces observados em cães com DRC. Contudo, tal evidência de equilíbrio alterado dos líquidos, tipicamente não é importante em gatos com DRC. Esse achado pode muitas vezes estar relacionado a falta de atenção do proprietário para com os hábitos de micção do seu gato, ou a capacidade concentradora de urina aparentemente maior os felinos com DRC.

Ocasionalmente os proprietários relatam início súbito de cegueira ou hematêmese (TUZIO, 2004). Os animais afetados demonstram redução do apetite, consequente perda gradual de peso, pelos em más condições, poliúria, polidipsia. O vômito é comum, e nos casos avançados, pode se desenvolver melena, a tolerância aos exercícios é reduzida, os animais doentes podem desenvolver tremores musculares e ataques convulsivos (SENIOR, 2001). Para Ross *et al* (2006) os gatos apresentam perda de peso, anorexia, inapetência, depressão, polidipsia, poliúria, vômitos, fraqueza e constipação. Polzin *et al* (1992) citam ainda desidratação, alterações da cor e necrose da língua, úlceras orais, hemorragia (principalmente gastrointestinal) e palidez das membranas. Os mesmos autores afirmam que os vômitos são menos comuns em gatos do que em cães com DRC.

Pode ocorrer edema subcutâneo e/ou ascite em animais com síndrome nefrótica devido à perda proteica severa (FORRESTER; LEES, 1998). Manifestações relativamente raras de DRC moderada a avançada são: pneumonite urêmica, insuficiência cardíaca congestiva, pericardite urêmica, sintomas neurológicos (fasciculações, estado mental alterado, convulsões, estupor, coma), retinopatia hipertensiva (hifema, descolamento de retina, vasos retinianos dilatados e tortuosos) e osteodistrofia renal clinicamente detectável (POLZIN *et al*, 1992).

## 2.2.4 Sinais clínicos secundários a doença renal crônica

### 2.2.4.1 Redução da concentração urinária e poliúria

Uma das primeiras manifestações da DRC em gatos é a densidade urinária reduzida, principalmente pelo caráter da doença de lesão tubular. A lesão tubular ocorre no começo da doença, antes mesmo de ocorrer a elevação da creatinina sérica (ROSS; FINCO, 1981). O aumento da TFG individual pelos néfrons, consequentemente acrescenta o fluxo do filtrado glomerular e reduz a absorção de sódio e água no túbulo contorcido proximal e ocasiona uma resposta diminuída ao hormônio antidiurético (ADH). As lesões no epitélio tubular e o acréscimo de solutos no filtrado reduz a absorção osmótica da água. Dessa forma, esses processos resultam na redução da concentração urinária e perda de água pelo organismo (BROWN; BROWN, 1995). Em virtude à grande capacidade de concentração de urina nos néfrons dos felinos, a poliúria é vista somente nos estágios mais avançados da DRC, quando 75% dos néfrons já foram acometidos (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE, 2015).

### 2.2.4.2 Perda de peso e alterações gastrointestinais

Na DRC, mesmo nos estágios primários verifica-se um aumento na taxa do metabolismo basal, e também a menor ingestão de alimentos devido a náusea e anorexia, levam os gatos com DRC a perda de peso progressiva, tornando-se um fator de prognóstico negativo nessa espécie (FREEMAN *et al*, 2015). Acredita-se que ocorra um acréscimo de substâncias anorexígenas (leptina, colecistoquina, obestatina), associadas a redução da TFG. O acúmulo dessas substâncias é consideravelmente maior em felinos com o escore corporal baixo (QUIMBY, 2016). As alterações gastrointestinais possuem diversos fatores, e em grande parte são associadas a abundância de toxinas urêmicas, sendo mais frequentes nos últimos estágios da doença (POLZIN, 2011). As toxinas urêmicas são detectas pela zona de gatilho quimiorreceptora, localizada na área de

postrema, no assoalho do 4º ventrículo, causando náusea e êmese por estimulação do centro do vômito, sendo uma alteração comumente encontrada em gatos com DRC (QUIMBY, 2016). Ulcerações gastrointestinais são mais infreqüentes, porém nos quadros urêmicos podem surgir ulcerações na cavidade oral e necrose da língua (POLZIN, 2011).

#### **2.2.4.3 Proteinúria**

A proteinúria habitualmente é de origem glomerular e ocorre devido a lesão na barreira seletiva e são infreqüentes em gatos, ocorrendo nos estágios mais avançados da doença. Na proteinúria ocorre a perda de albumina, podendo abrandar concentrações séricas da mesma. A proteinúria tubular e tubulointersticial acontece pela falha de absorção tubular, essa perda de proteínas de origem tubular é chamada de microalbuminúria e é comumente encontrada na DRC felina, devido a etiologia da doença (WEEHNER; HARTMANN; HIRSCHBERGER, 2008). A presença de maiores concentrações de proteínas no filtrado renal também causam inflamação dos túbulos renais (ZATZ, 2012). A proteinúria em gatos é expressivo em termos de sobrevida, pois é um fator que contribui para a progressão da DRC (LEES *et al.*, 2005; SYME, 2009), porém ela ocorre com menor frequência em gatos com DRC, cinquenta a sessenta por cento dos animais não são proteinúricos. A proteinúria ocorre em cerca de vinte por cento dos animais (SYME; MARKWELL PFEIFFER; ELLIOTT, 2006).

#### **2.2.4.4 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)**

Os rins possuem capacidade da auto regulação da pressão interna, alterando o calibre das suas arteríolas, de forma a garantir o fluxo renal e a TFG em diferentes pressões sistêmicas. Na DRC, esse mecanismo auto regulatório pode estar modificado, levando a hipertensão glomerular e a ativação do sistema RAA. Os mecanismos de desenvolvimento da HAS na doença renal não estão completamente explanados (JEPSON, 2011). A HAS ocorre em 20 a 65% dos gatos afetados e não possui manifestações clínicas específicas, sendo mais frequentemente associadas quando ocorrem lesões nos órgãos alvo, como o deslocamento de retina, alterações neurológicas, e a hipertrófia cardíaca (BROWN *et al.*, 2007; SYME, 2009).

#### **2.2.4.5 Alterações hematológicas**

A produção de hemácias é controlada pela eritropoetina. A eritropoetina é um hormônio elaborado pelos fibroblastos peritubulares renais atuantes na medula óssea, inibindo a apoptose das

células eritróides na fase de diferenciação, promovendo uma liberação maior de hemácias na corrente sanguínea. Na DRC ocorre redução na produção de eritropoetina, revertendo em um quadro de anemia não regenerativa (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). A deficiência de ferro é comum na DRC e ocorre devido à uma diminuição de absorção de ferro pelo organismo e a sangramentos gastrointestinais. Essa deficiência de ferro resulta na redução do tamanho da hemácia e na capacidade de saturação da hemoglobina (GEST; LANGSTON; EATROFF, 2015). A redução do tempo de vida das hemácias respectivo a uremia, a trombocitopenia urêmica que pode agravar os sangramentos gástricos, e nas fases mais avançadas a mielofibrose secundária a ureia são fatores que contribuem para a ocorrência da anemia (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). A anemia é presente em 30 a 65 % dos gatos com DRC e possui sinais inespecíficos, como hipoxemia, letargia, fraqueza e prostração. No exame físico, sinais de: hipotermia, redução no nível de consciência, mucosas claras, hipotensão e sopro cardíaco (sopro anêmico) (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011).

#### 2.2.4.6 Hipocalemia

A hipocalemia é uma alteração corriqueira em gatos com DRC. As causas são diversas: a ativação do SRAA, onde a aldosterona realiza a secreção de potássio em troca do sódio, o aumento do fluxo tubular causa a redução na absorção renal do potássio e consequentemente uma maior perda urinária, a redução da ingestão de alimentos (BARTGES, 2012). Cerca de vinte a trinta por cento dos gatos apresentam hipocalemia, é associada aos sinais clínicos de prostração, fraqueza muscular, tremores e ventroflexão cervical (DIBARTOLA; RUTGERS ZACK; TARR, 1987).

#### 2.2.4.7 Acidose metabólica

Os rins são significativos para o equilíbrio ácido básico, é uma das principais ferramentas para o controle do pH sanguíneo. No túbulo contorcido, sucede a eliminação de íons H<sup>+</sup>, por meio de um transportador Na<sup>+</sup> - H<sup>+</sup>. Os íons H<sup>+</sup> se associam ao HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, presente em abundância no filtrado renal, formando o ácido carbônico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), o ácido carbônico é dissociado no lúmen em H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>. O CO<sub>2</sub> é absorvido pela célula tubular e reidratado, formando novamente o ácido carbônico, o qual é dissociado em H<sup>+</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. O íon H<sup>+</sup> é secretado pela célula tubular e o HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> é reabsorvido pela circulação. Na DRC esse mecanismo fica lesado, e a redução na reabsorção de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e na secreção de H<sup>+</sup> leva o organismo a uma sobrecarga de prótons e pode ocasionar acidose metabólica (ZATZ, 2012). Outro mecanismo é a amoniogênese renal, pois quando ocorre a

sobrecarga de prótons, os rins eliminam NH<sub>4</sub> (amônia), e na DRC a taxa de eliminação da amônia chega a ficar de três a cinco vezes elevada nos néfrons, mas é lesada quando a massa renal fica abaixo de vinte por cento (ELLIOTT; SYME REUBENS; MARKWELL, 2003). Essa alteração é bastante frequente e pode ocorrer em qualquer estágio da doença, mas é mais explícito os estágios finais, cerca de 53 % dos gatos com DRC avançada apresentam essa alteração (ELLIOTT; SYME REUBENS; MARKWELL 2003).

#### **2.2.4.8 Hiperfosfatemia e Hiperparatireoidismo secundário renal**

Os rins desempenham importante função no metabolismo do cálcio e do fósforo. Ambos são absorvidos pelo intestino, excretados pelos rins e sofrem incorporação ou reabsorção óssea de acordo com as exigências de cada organismo (ZATZ, 2012). A homeostase do cálcio é regulada pelo paratormônio (PTH) – um hormônio sintetizado pela paratireoide, atuante nas situações de redução do cálcio sérico, promovendo a redução da excreção urinária de cálcio e na ativação da vitamina D – importante fator para absorção de cálcio pelo intestino e na reabsorção das reservas de cálcio ósseo, por meio do aumento da atividade dos osteoclastos (KOGIKA *et al*, 2006). A ativação da vitamina D acontece nos túbulos proximais, e é dependente da necessidade metabólica. A forma ativa da vitamina D é o calcitriol. No tecido ósseo, o calcitriol age direto nos osteoblastos, realizando a reabsorção óssea (KOGIKA *et al*, 2006).

Segundo Foster (2016), o metabolismo do cálcio é comprometido na DRC devido a redução do calcitriol, com posterior ativação do PTH, levando ao hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR). De acordo com o mesmo autor, a hipocalêmia consequente da redução do calcitriol, se persistente, causa uma hipersecreção de PTH pelas paratireoides, conduzindo a hiperplasia glandular, o qual pode evoluir para uma secreção autônoma. O PTH é também tido como uma toxina urêmica, responsável por modificações no sistema nervoso (GEDDES; FINCH SYME; ELLIOTT, 2013). O HPTSR afeta 47 a 100% dos animais, as suas manifestações clínicas são atípicas em gatos, podendo ocorrer calcificação de tecidos moles e osteoporose (DIBARTOLA; RUTGERS ZACK; TARR, 1987; FOSTER, 2016).

### **2.3 ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

A IRIS (International Renal Interest Society) propôs um sistema de classificação da DRC em estadiamentos a fim de facilitar o tratamento e acompanhamento do doente renal. A classificação

baseia-se na concentração plasmática de creatinina e divide-se em quatro estágios, de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da doença renal crônica em gatos pela IRIS, estadiamento de 1 a 4 e suas características.

<b>Estágio</b>	<b>Creatinina (mg/dl)</b>	<b>Comentários</b>
<b>Risco</b>	<1,6	Animais com predisposição ao desenvolvimento de DRC, animais idosos, doença infecciosa concomitante, doença hereditária, exposição a toxinas nefrotóxicas, etc.
<b>1</b>	<1,6	Não azotêmico. Alteração renal presente (redução da densidade urinária, após a exclusão de causas não renais, palpação renal anormal ou alterações de imagem renal, proteinúria renal, alterações na biopsia renal, aumento da concentração de creatinina em amostras seriadas).
<b>2</b>	1,6-2,8	Azotemia discreta. Ausência de manifestações clínicas ou manifestações clínicas moderadas.
<b>3</b>	2,9-5,0	Azotemia moderada. Várias manifestações clínicas extra renais podem estar presentes.
<b>4</b>	>5,0	Risco elevado de manifestações clínicas sistêmicas e crise urêmica.

Fonte: IRIS (2016)

Há também um grupo de risco para o desenvolvimento da DRC, onde são inseridos os animais não azotêmicos e sem alterações morfológicas dos rins, mas que possuem um risco de desenvolverem a doença, devido a histórico de doenças familiares ou hereditárias, alterações raciais, exposição a toxinas e drogas nefrotóxicas, presença de processo infeccioso sistêmico ou local que possa comprometer e/ou lesionar o parênquima renal e também inclui os animais idosos.

O sub estadiamento pela proteinúria é realizado por meio da relação proteína creatinina urinária (RPC). São classificados como não proteinúricos os animais que apresentam valores de RPC abaixo de 0,2, *borderline* proteinúricos entre 0,2 a 0,4 e proteinúrico acima de 0,4 (tabela 2).

Tabela 2 – Subclassificação da doença renal crônica em gatos, de acordo com a proteinúria pela IR

<b>Relação proteína/creatinina urinária</b>	<b>Sub estágio</b>
<0,2	Não proteinúrico
0,2-0,4	Proteinúrico <i>borderline</i>
>0,4	Proteinúrico

Fonte: IRIS (2016)

A classificação da hipertensão é fundamentada na pressão arterial sistólica (PAS) e no risco de lesão em órgãos alvo como coração, olhos, cérebro e rins. PAS abaixo de 150 mm Hg são considerados normotensos, com baixo risco de lesão em órgão alvo. Entre 150 e 159 mm Hg, hipertensão *borderline*. Entre 160 a 179 mm Hg hipertenso com moderado risco de lesão em órgão alvo e acima de 180 mm Hg hipertenso com alto risco de lesão em órgãos alvo (Tabela 3).

Tabela 3: Subclassificação da DRC em gatos de acordo com a hipertensão arterial, pela IRIS

<b>Pressão arterial sistólica mm Hg</b>	<b>Sub estagio pela pressão arterial</b>	<b>Risco de lesão em orgãos alvo</b>
<150	Normotenso	Mínimo
150-159	Hipertensão <i>borderline</i>	Baixo
160-179	Hipertenso	Moderado
≥180	Hipertensão grave	Alto

Fonte: IRIS (2016)

Em 2019 a IRIS divulgou um guia modificado para a classificação da DRC em estadiamentos. A nova classificação mantém a creatinina para o diagnóstico e estadiamento da DRC, por ser um teste extensamente disponível e bem compreendido. A dimetilarginina simétrica (SDMA) foi incluso nos estadiamentos, por ser um acréscimo útil para o diagnóstico da doença. No estadiamento da DRC estabelecido pelo grupo IRIS, um paciente cujo a creatinina esteja menor que 1,4mg/dL em cães e 1,6mg/dl em gatos, mas que o teste SDMA esteja acima de 14 µg/dL, sugere que esse animal está apresentando diminuição da função renal podendo ser classificado como doente renal crônico na fase 1 (estágio 1) (IRIS, 2017). Ainda, o DRC estágio 2 considera-se SDMA ≥ 25 µg/dL; no estágio 3 da DRC, o SDMA ≥ 45 µg/dL. Porém, de acordo com critérios da IRIS, estes valores ainda são dados flutuantes e alvos de pesquisas (IRIS, 2017). (Figura 3).

Figura 3 – Estadiamentos da doença renal crônica de acordo com os valores de creatinina e SDMA, em cães e gatos.

## Step 2: Stage CKD



		Stage 1 No azotemia (Normal creatinine)	Stage 2 Mild azotemia (Normal or mildly elevated creatinine)	Stage 3 Moderate azotemia	Stage 4 Severe azotemia
Creatinine in mg/dL  Stage based on stable creatinine	Canine	Less than 1.4 (125 µmol/L)	1.4–2.8 (125–250 µmol/L)	2.9–5.0 (251–440 µmol/L)	Greater than 5.0 (440 µmol/L)
	Feline	Less than 1.6 (140 µmol/L)	1.6–2.8 (140–250 µmol/L)	2.9–5.0 (251–440 µmol/L)	Greater than 5.0 (440 µmol/L)
SDMA* in µg/dL  Stage based on stable SDMA	Canine	Less than 18	18–35	36–54	Greater than 54
	Feline	Less than 18	18–25	26–38	Greater than 38

Fonte: IRIS pocket guide (2019)

## 2.4 DIAGNÓSTICO

### 2.4.1 Diagnóstico clínico

O início da DRC é lento, o proprietário observa geralmente um declínio geral do animal durante semanas a meses. Alguns casos podem exibir a síndrome urêmica clássica, que inclui depressão, anorexia, letargia e vômito. Perda de peso, halitose, micção inadequada, constipação e fraqueza podem ocorrer. Ocasionalmente, início súbito de cegueira ou hematêmese. Os gatos podem descompensar e apresentar-se em uma crise urêmica aguda a qualquer momento (TUZIO, 2004).

De acordo com Forrester e Lees (1998), no exame físico deve ser avaliado o estado de hidratação através da turgidez cutânea e da umidade das membranas mucosas. A cavidade oral deve ser examinada quanto às ulcerações que ocorrem devido à uremia, e membranas pálidas sugerem anemia. As retinas devem ser avaliadas devido às alterações sugestivas de hipertensão sistêmica. Segundo Tuzio (2004), pode ser observado halito pútrido, ulceração oral, manchas na língua ou esfacelamento. As mucosas podem estar pálidas (devido à anemia) e secas (desidratação) ou úmidas devido ao vômito (devido à gastrite urêmica). Alterações devidas à hipertensão sistêmica incluem

reflexo pupilar diminuído a luz, vasos retinianos tortuosos, glaucoma, hifema, uveíte anterior, hemorragia e descolamento da retina. O mesmo autor afirma que taquicardia pode estar presente devido a desidratação, e arritmias cardíacas originárias de miocardite urêmica.

Senior (2001) evidencia que pode ocorrer hipotermia, pelame em más condições, membranas pálidas, sinais de osteodistrofia fibrosa e rins anormais a palpação, como por exemplo, pequenos, firmes, encaroçados ou grandes. Para Forrester e Lees (1998) rins pequenos, firmes e “encaroçados, esburacados” são típicos da DRC.

Disfunções encefalopáticas, miopáticas e neuropáticas podem estar presentes. Essas alterações se manifestam como alterações no nível de consciência, ataques, fraqueza muscular (inclinação do pescoço, cabeça, postura plantígrada, inatividade), fraqueza de membros e tremores (FOCUS, 2004).

A detecção precoce da DRC faz com que se iniciem intervenções renoprotectoras que possam retardar sua evolução, como a adoção de dietas específicas e outras medidas que, por consequência, tendem a acrescer o tempo de sobrevida desses pacientes (HALL *et al*, 2014, SPARKES *et al*, 2016).

#### **2.4.2 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial trás o hemograma completo com diferencial, perfil bioquímico sérico (que deve indicar concentrações de nitrogênio uréico, creatinina, sódio, potássio, cloreto, bicarbonato ou dióxido de carbono total, cálcio e fósforo), urinálise completa (urina coletada antes do início da fluidoterapia), cultura urinária e antibiograma, radiografia abdominal simples e pressão sanguínea arterial. Em gatos com mais de 6 anos de idade, deve-se mensurar a concentração de tireoxina (T4) total (TUZIO, 2004).

A redução da densidade urinária (DU) usualmente ocorre antes da DRC, sendo um considerável marcador precoce da doença (CANNON, 2017). Gatos com DRC possuem DU constantemente reduzido, com valores inferiores a 1.035, porém nos estágios iniciais, a maior parte dos felinos mantém a capacidade de concentração, a DU tende reduzir à medida que a doença avança. A falta de hidratação pode elevar a DU, desse modo deve-se levar em consideração o estado de hidratação do paciente. Os valores sanguíneos de ureia podem ser empregues como auxiliar nessa avaliação (CANNON, 2017), pois a ureia sérica elevada com a DU acima de 1040 sugere azotemia pré-renal ocasionada pela desidratação. Enquanto que ureia elevada com DU abaixo de 1030 pode sugerir DRC (BROWN, 2017; CANNON, 2017, NORSWORTHY; RESTINE, 2018).

A avaliação direta da taxa de filtração glomerular (TFG) é o exame padrão ouro para a avaliação da função renal, pois fornece uma avaliação mais precisa da função renal, sendo o método mais sensível para a detecção precoce da doença (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016), no entanto, não é usual na rotina clínica, devido à sua mensuração ser difícil. A TGF pode ser mensurado por meio de *clearance* renal de Inulina, marcador exógeno da taxa de filtração glomerular, ele requer infusão continua da substância e acesso a produção urinária por 24 horas, e isto dificulta seu uso na rotina (FINCH; SYME; ELLIOT, 2013). Desta forma, na clínica médica, a TFG é avaliada de maneira indireta utilizando-se de biomarcadores sanguíneos, como a creatinina e a ureia sérica (COBRIN *et al.*, 2013; CANNON, 2017; GIRALDI; PALTRINIERI; SCARPA, 2019).

A creatinina é um produto residual do metabolismo muscular, sua produção é relativamente constante e proporcional à massa muscular do paciente, sendo excretada pelos rins (CANNON, 2017). A TFG reduzida causa retenção de creatinina, acarretando na elevação do seu valor sérico. Hodiernamente, a creatina sérica é considerada primordial e mais confiável marcador indireto para a avaliação da TFG (CANNON, 2017). Em contrapartida, possui limitações e seus resultados devem ser interpretados cautelosamente (NABILITY *et al.*, 2015; CANNON, 2017; GIRALDI; PALTRINIERI; SCARPA, 2019). Para que os valores de creatinina aumentem para cima dos valores de referência, é preciso uma perda de pelo menos 75% dos néfrons funcionais do paciente (COBRIN *et al.*, 2013; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). A desidratação e as alterações na massa muscular do paciente possuem efeito sobre o valor da creatinina sérica, desse modo devem ser considerados na interpretação desse parâmetro (BRAFF, 2014; NABILITY *et al.*, 2015; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Em gatos idosos, a massa muscular pode estar reduzida, dessa forma os valores normais de creatinina desses pacientes podem ser menores que os valores de referência da população (CANNON, 2017; GIRALDI; PALTRINIERI; SCARPA, 2019). Além de que, não há uma linearidade entre a elevação da creatinina sérica e a redução da TFG nos estágios iniciais (CANNON, 2017). Grandes quedas na TFG produz apenas um pequeno aumento nos valores de creatinina sérica de pacientes com doença inicial, enquanto que, em pacientes mais crônicos, pequenas alterações na TGF resultam em grandes elevações (BRAFF, 2014). Sendo assim, pequenos aumentos na creatinina sérica podem indicar um dano significativo da função renal de pacientes aparentemente saudáveis. Gradual elevação da creatinina, mesmo que ainda dentro dos valores de referência, com diminuições da DU abaixo de 1030, pode ser indicativo de doença renal (BRAFF, 2014; CANNON, 2017). O valor de normalidade para a espécie felina é abaixo de 1,6 mg/dl (FINCH, 2013; IRIS, 2016).

A ureia com menor confiabilidade para o diagnóstico da DRC, pois, seus valores são afetados não apenas pela redução da TFG, mas também por diversos fatores não renais, como a ingestão de proteína dietética, a desidratação, a taxa do metabolismo proteico e sangramentos gastrointestinais (MIYAGAWA; TAKEMURA; HIROSE, 2010; CANNON, 2017; NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Os valores normais de ureia podem ser variados entre 40 a 70 mg/dl (ETTINGER, 2010). O aumento sérico dos níveis de ureia e creatinina são denominados azotemia. Uremia ou síndrome urêmica, é um conjunto de manifestações clínicas secundárias a azotemia (HALL *et al*, 2014; POLZIN, 2013).

O SDMA é uma molécula proveniente do metabolismo proteico, ela é liberada na corrente sanguínea durante a degradação de proteínas e excretada quase que exclusivamente pela via urinária. Estudos realizados por HALL *et al* (2014) e BRAFF *et al* (2014), validaram a SDMA como um marcador endógeno da taxa de filtração glomerular. É usufruído para diagnóstico precoce, da forma que seus níveis séricos aumentam com a perda e 30 a 40% da filtração glomerular, e também utilizado para a monitoração da doença, visto que não se altera com os níveis de massa muscular e doenças concomitantes, como o hipertireoidismo.

As concentrações séricas de SDMA podem detectar pacientes doentes renais até, em média, 17 meses antes da alteração nos valores de creatinina (HALL *et al*, 2014; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). A sensibilidade e a especificidade da SDMA para identificar diminuição da TFG renal em gatos são de 100% e de 91% respectivamente (HALL *et al*, 2014). Ao contrário de outros biomarcadores, a SDMA não é afetada por alterações da massa muscular do paciente, pelo fígado, por hiperadrenocorticismo, por doença cardíaca ou por diabetes (PALTRINIÈRE, 2017; NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Além do mais, o resultado também não é alterado pela presença de hemólise, icterícia ou lipemia na amostra. Por não ser afetada pela perda muscular como a creatinina, pode ser útil também no diagnóstico de pacientes com hipotrofia muscular (PALTRINIÈRE, 2017; NORSWORTHY; RESTINE, 2018; PETERSON *et al*, 2018).

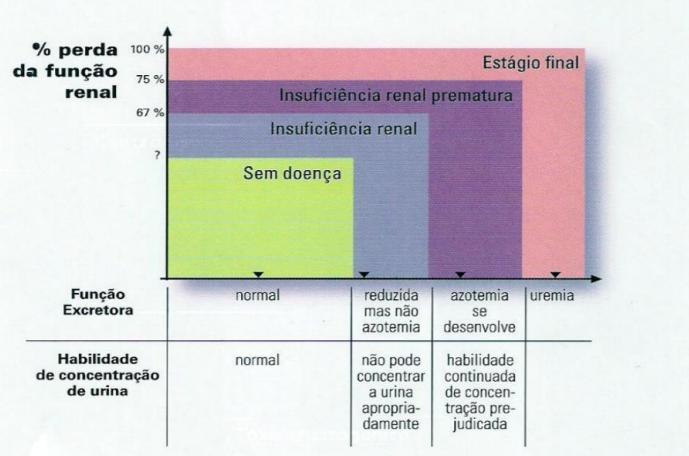
A contar com início no ano de 2015, o SDMA passou a fazer parte das diretrizes da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) como ferramenta complementar ao teste de creatinina sérica no estadiamento da DRC (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). O intervalo de referência para a espécie foi criado pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), sendo considerando os dados de 86 gatos adultos clinicamente saudáveis, sendo gatos entre 6 e 15 anos, machos e fêmeas. Nesse caso, o valor de referência estabelecido foi de 14 $\mu$ g/dL (RELFORD, ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Os valores de SDMA que permanecem no limite do intervalo de referência necessitam de acompanhamento, e devem ser repetidos com quinze dias para

confirmação do valor inicial, sendo monitorados então a cada três meses para observar se houve alteração, e se há ou não a presença de doença renal (GRAUER 2017).

A urinálise é de suma importância no diagnóstico e acompanhamento da DRC, a alteração usualmente encontrada é a diminuição da densidade urinária. Os felinos dispõem de uma concentração urinária que varia de 1035 a 1060. Na DRC a concentração urinária normalmente encontra-se abaixo de 1035 (POLZIN, 2011; BARTGES, 2012). A análise do sedimento urinário deve ser assimilada juntamente com a DU. O sedimento urinário pode ter presença de hemácias, leucócitos, bactérias, cristais como os de fosfato triplo, estruvita, oxalato de cálcio, que podem ser indicativos de urolitíases. Cilindros, formados pela passagem de proteína pelos túbulos renais e células que podem ser de origem vesical ou do epitélio renal, podem ser indicativos de lesão nos rins (DIBARTOLA; RUTGERS ZACK; TARR, 1987). Outro parâmetro importante é a proteinúria, a qual é avaliada por meio da relação proteína/creatinina urinária (RPC), e em felinos o ideal é abaixo de 0,2. A análise precisa ser realizada em urina coletada por cistocentese e com sedimento inativo (SYME, 2009).

Para Focus (2004) a densidade específica da urina é potencialmente mais sensível que a azotemia em detectar a IRC. A habilidade de concentrar urina apropriadamente é perdida antes que a azotemia se desenvolva quando há uma progressiva perda de néfrons. Assim, a poliúria e a polidipsia secundária são vistas quando mais de 67% da função do néfron é perdida, enquanto a azotemia ocorre em mais de 75% da perda dos néfrons (Figura 3).

Figura 3: Consequências da doença renal e sua progressão para a síndrome urêmica. Com o aumento da porcentagem de perda da função renal, há perda da habilidade de concentrar urina e aumento da uremia, antes mesmo de desenvolver a uremia.



Fonte: Grauer e Allen (1981).

A anemia normocítica, normocrômica e arregenerativa é a particularidade mais comum no eritrograma do animal com DRC, devido a redução da produção de eritropoetina (CHALHOUB; LANGSTON; EATPROFF, 2011). A avaliação de anemia em felinos é realizada com base no

hematócrito, que varia de 25 a 45% nos gatos. A avaliação do índice de regeneração é feita por meio de contagem dos reticulócitos, pois eles são precursores imaturos dos eritrócitos. As plaquetas podem estar numericamente inalteradas, mas é importante considerar que a função plaquetária pode estar alterada devido a uremia. O leucograma pode não estar alterado ou ter padrão de leucograma de estresse, com neutrofilia, linfopenia e monocitose devido ao quadro inflamatório crônico secundário a doença (WEISS; WARDROP, 2011).

Os animais com DRC podem apresentar valores normais de fósforo no começo da doença, devido a ação de hormônios fosfatúricos. Com a diminuição da TFG o fósforo tende a acumular na circulação (GEDDES; FINCH SYME; ELLIOTT, 2013). Segundo a recomendação da IRIS (2016), os valores de fósforo toleráveis variam conforme o estágio da doença. Abaixo de 4,5 mg/dl em animais estágio 2, abaixo de 5,0 mg/dl nos animais no estágio 3 e nos animais estágio 4, abaixo de 6,0 mg/dl.

As concentrações de cálcio sérico na DRC podem variar e os valores podem se apresentar normais. Em um estudo realizado por Schenk e Chew (2010), com 102 gatos com DRC, 10% apresentavam hipocalcemia iônica. No mesmo estudo, 30% dos felinos apresentavam hipercalcemia iônica. Quando mensurado o cálcio total, apenas 20% dos animais apresentavam a alteração.

A pressão arterial sistólica (PAS) pode ser mensurada de forma não invasiva por meio e Doppler. De acordo com a IRIS (2016), o valor exemplar para a PAS em gatos é abaixo de 150 mm Hg. Para a mensuração da PAS são feitas 5 aferições consecutivas, excluindo a primeira e a última aferição e fazendo uma média entre as aferições (JEPSON, 2011). Os valores acima da referência devem ser confirmados com 2 ou 3 aferições intervaladas para a confirmação do diagnóstico. Animais nervosos podem apresentar hipertensão por estresse. Valores acima de 200 mm Hg com presença de lesões de órgãos alvos devem ser sujeitos a terapia imediata (IRIS, 2016).

De acordo com o consenso do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), os médicos veterinários devem seguir protocolos para a aferição precisa da pressão arterial, como: utilizar equipamento calibrado, procedimento deve ser padronizado, aferição em ambiente silencioso, o animal deve estar calmo e em decúbito ventral ou lateral, a largura do manguito deve ser de aproximadamente 30% a 40% da circunferência do local do manguito. A primeira medição deve ser descartada. Um total de 5-7 valores consistentes consecutivos devem ser registrados. Em alguns pacientes, a pressão arterial medida tende para baixo à medida que o processo continua. Nestes animais, as medições devem continuar até os platôs de diminuição e então 5-7 valores consistentes consecutivos devem ser registrados e faça a média de todos os valores restantes para obter a medição da PA (ACIERNO *et al*, 2018).

De acordo com Acierno *et al* (2018), a hipertensão em cães e gatos é classificada com base no risco de lesão ao órgão alvo, chamado de TOD (target organ damage). Animais considerados normotensos, possuem PAS <140 mm Hg e risco de TOD mínimo, animais pré hipertensos possuem PAS entre 140-159 mm Hg e baixo risco de TOD, animais considerados hipertensos possuem PAS entre 160-179 mm Hg e risco moderado de TOD, já os animais hipertensos graves possuem PAS maior que 180 mm Hg e alto risco de TOD. Pacientes em categorias de risco renal conhecidas, em estágio 2 ou superior, indica-se a aferição da PA a cada 6 meses para controlar a doença sistêmica de forma ideal.

O exame de imagem fundamental para avaliação renal é a ultrassonografia, nela podemos buscar a perda da relação corticomedular, diminuição da parede e irregularidade, diminuição do tamanho dos rins, dilatação da pelve e alterações de ecogenicidade. Todos esses sinais são indicativos de fibrose e inflamação renal, auxiliando no diagnóstico precoce da DRC, visto que as alterações morfológicas podem estar presentes no estágio inicial da doença, antes do início das manifestações clínicas (DA SILVA, 2008). Exames de radiografias anormais podem fornecer informação sobre a forma e o tamanho renal, detectar parênquima ou urólito, porém não habilita a avaliação da função renal (FOCUS, 2004).

A urografia excretora, envolvendo a administração intravenosa de agentes de contraste para produzir um nefrograma, pode ajudar a caracterizar a severidade e a distribuição da doença renal focal, multifocal ou difusa. Ela pode também fornecer uma avaliação qualitativa da função renal, mas os resultados são pobres se esta tiver severamente comprometida, pois a técnica pode prejudicar a função renal mais adiante (JOHNSTON *et al*, 1995).

Biopsia renal é contra indicada na maioria dos gatos com DRC, incluindo aqueles com grave debilidade, anemia, um único rim, hidronefrose, cistos renais, abscesso perirenal, pielonefrite ou coagulopatias, e não deve ser usado indiscriminadamente (TUZIO, 2004). Para Forrester e Lees (1998), considera-se a biopsia renal quando as informações assim obtidas puderem alterar as recomendações de tratamento.

## 2.5 RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS DA IRIS DE ACORDO COM O ESTÁDIO DA DRC

A terapêutica instituída em animais com DRC deve possuir um plano e uma adaptação de acordo com cada paciente. A IRIS propõe recomendações terapêuticas úteis que podem ser utilizadas como ponto de partida para a maioria dos animais em cada estágio da doença, conforme demonstra a tabela 4. A monitoração destes pacientes é o ideal e o tratamento também deve ser adaptado de acordo com a resposta do animal à terapêutica. Alguns tratamentos propostos não são

autorizados para o uso em gatos e as doses recomendadas, são, portanto, empíricas. O médico veterinário deve realizar uma avaliação risco/benefício para cada paciente, antes da administração de qualquer medicação (IRIS, 2009).

Tabela 3 – Recomendações terapêuticas pela IRIS para felinos, de acordo com o Estágio da DRC

<b>ESTÁGIO I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper o uso de todos os fármacos potencialmente nefrotóxicos</li> <li>• Identificar e tratar alterações pré ou pós-renais que possam existir</li> <li>• Afastar quaisquer condições tratáveis como pielonefrite e nefrolitíase</li> <li>• Corrigir desidratação com fluidos IV ou SC e água fresca <i>ad libitum</i></li> <li>• Corrigir hipertensão arterial para valores &lt;160 mmHg quando existe evidência de lesões ou pressão sistólica persistente ≥ 160 mmHg</li> <li>• Monitorizar e controlar proteinúria quando rácio UPC &gt;2,0</li> </ul>
<b>ESTÁGIO II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os itens acima listados para o estágio I e o seguinte:</li> <li>• Controle da proteinúria quando UPC &gt;0,4 em gatos azotêmicos</li> <li>• Controle da hiperfosfatemia (manter níveis entre 2,7 e 4,5 mg/dl) com redução do teor de fósforo na dieta e, se necessário quelantes intestinais de fósforo</li> <li>• Controle da acidose metabólica (bicarbonato/CO<sub>2</sub> total &lt;16mmol/l) para manter valores de bicarbonato sanguíneo/CO<sub>2</sub> total entre 18 e 24 mmol/l</li> <li>• Controle da hipocalêmia, se presente, com gluconato de potássio (1 – 2 mmol/kg/dia)</li> </ul>
<b>ESTÁGIO III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os itens acima listados para os estágios I e II e o seguinte:</li> <li>• Controle da hiperfosfatemia (manter valores &lt;5,0mg/dl)</li> <li>• Controle da anemia se Ht &lt;20%</li> <li>• Controle de vômitos/anorexia/náuseas</li> <li>• Líquidos por via parenteral</li> </ul>
<b>ESTÁGIO IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os itens acima listados para os estágios I, II e III e o seguinte:</li> <li>• Controle da hiperfosfatemia (manter valores &lt;6,0 mg/dl)</li> <li>• Ponderar colocação de tubo de alimentação para impedir desnutrição</li> <li>• Considerar diálise e/ou transplante renal</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Cortadellas, 2009; IRIS, 2009.

## 2.6 TRATAMENTO CLÍNICO

Como qualquer doença irreversível, o tratamento da DRC é apenas paliativo. A doença não pode ser curada, mas a sua progressão pode ser diminuída e a severidade dos sinais clínicos reduzidos (FOCUS, 2004).

### 2.6.1 Fluidoterapia

A ingestão de água inadequada em pacientes com DRC está associada a desidratação e diminuição da perfusão renal. Alguns gatos podem apresentar uma agudização da DRC devido ao esgotamento súbito de volume, e outros pela desidratação crônica e hipoperfusão renal (SPARKES, 2006). O objetivo principal da terapia é corrigir e fazer a prevenção da desidratação e os seus efeitos clínicos (POLZIN, 2004). Os gatos que apresentam DRC agudizada necessitam de fluidoterapia endovenosa e ser reavaliada a azotemia após a correção da desidratação, para ter a avaliação exata da função renal (SPARKES, 2006). Esses pacientes renais devem ser tratados com fluidos cristaloides alcalinizantes, como o Lactato de Ringer (DIBARTOLA, 2009), de forma mais agressiva durante as primeiras duas a doze horas. Durante essa etapa, o animal deve ser monitorado constantemente, devido ao risco de sobrecarga de fluidos. Depois da correção inicial da desidratação, o objetivo é manter a hidratação por fluidos de manutenção, com o objetivo de evitar o agravamento da azotemia (POLZIN, 2009). A hidratação pode ser também feita por meio de fluidoterapia subcutânea. O volume a ser administrado varia entre 75 a 100/ml ao dia e a constância deve ser avaliada de forma individual (LANGSTON, 2008; POLZIN, 2011).

## 2.6.2 Dieta

O tratamento alimentar da DRC possui quatro objetivos: prevenir perda de peso corporal e a anorexia, manter uma taxa adequada de filtragem glomerular, prevenir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e limitar a produção de toxinas urêmicas (FOCUS, 2004). Segundo o mesmo autor, a eficácia de uma dieta renal depende se será mantida em uma base contínua. O conteúdo energético correto e a alta digestibilidade de dieta são importantes para manter uma ingestão nutricional suficiente. A DRC é acompanhada por anormalidades no metabolismo lipídico, como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Portanto, uma dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) limita a concentração de triglicerídeos no plasma (FOCUS, 2004).

A DRC afeta a eliminação normal de fosfatos. Para restabelecer a homeostase do balanço cálcio-fósforo, PTH é secretado. O PTH tende a produzir hipercalemia e hipofosfatemia, a última sendo devido à estimulação da excreção urinária de fosfatos. Porém, os rins doentes não excretam fosfatos de forma adequada e nem os sintetizar na forma ativa da vitamina D3 (calcitriol), essencial para a absorção intestinal de cálcio. Isso exacerba o hiperparatireoidismo e pode levar a desmineralização óssea (FOCUS, 2004). O controle da hipofosfatemia é alcançado restringindo-se a ingestão de fósforo na dieta e administrando um quelante de fósforo (TUZIO, 2004). Em virtude

disto, a maioria das dietas comerciais formuladas para o tratamento da doença renal em gatos já possuem a restrição de fósforo (ROSS *et al*, 2006).

De acordo com Jacob *et al* (2002), a restrição alimentar de proteína diminui os efeitos das toxinas urêmicas. Diminuir a quantidade de proteína ingerida é uma importante modificação alimentar. A restrição de proteína não deve ser tão severa a ponto de diminuir a palatabilidade e induzir a um balanço negativo de nitrogênio, o que levaria a um catabolismo das proteínas do músculo e agravaria o quadro do animal. Deve-se evitar qualquer déficit de aminoácidos essenciais. Isto pode ser alcançado incluindo proteínas de alta qualidade ou suplementa-la com aminoácidos puros (FOCUS, 2004). A maioria das dietas formuladas são desenvolvidas também para provocar a alcalinização do organismo, para o tratamento da acidose metabólica (ROSS *et al*, 2006).

Pelo fato de os pacientes doentes renais apresentarem poliúria, uma ingestão de líquido adequada é de suma importância para manter o equilíbrio hídrico. Água potável oferecida de forma fresca e limpa deve estar disponível sempre. Caldos de peixes e outros líquidos aromatizados podem ser fornecidos como forma de aumentar o consumo de líquido, porém os caldos prontos devem ser utilizados com cautela em razão do alto conteúdo de sódio (TUZIO, 2004). Segundo Polzin *et al* (2000), até o momento, nenhum estudo conclusivo documenta os efeitos da restrição de sódio na dieta sobre a pressão arterial em gatos. As sugestões quanto à restrição de sódio foram extrapoladas dos estudos em outras espécies, que relaciona o sódio com o estímulo da hipertensão arterial. A utilização da alimentação terapêutica é indicada em animais a partir do estágio 2 (IRIS, 2016).

### **2.6.3 Hipertensão Arterial Sistêmica**

Atualmente os anti-hipertensivos utilizados em felinos englobam: diuréticos (como a furosemida e a espironolactona), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como o enalapril e o benazepril), beta bloqueadores (propranolol), e bloqueadores dos canais de cálcio (como a amlodipina) (GRAUER; ARTKINS, 2007). Os anti-hipertensivos de eleição são os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC's), que atuam por interferência no fluxo de cálcio necessária para a contração do músculo liso. Esses não agravam a doença renal em pacientes com hipertensão e são considerados seguros em gatos. A amlodipina é um BCC, tem vantagens que tornam seu uso abundantemente recomendado nesses pacientes, como a administração uma vez ao dia, efeito gradual e custo baixo (ACIERNO; LABATO, 2005). A dose recomendada é de 0,1 a 0,25 mg/kg (ELLIOT; BROWN, 2004). A amlodipina nesses pacientes, normalmente reduz a pressão arterial sistólica cerca de 30 a 50 mm Hg nos primeiros dois meses de tratamento (POLZIN,

2009). Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina atuam bloqueando a conversão de angiotensina I em angiotensina II, promovendo uma vasodilatação, diminuição da liberação de aldosterona e consequente redução na reabsorção de sódio, levando a redução da pressão arterial (ACIERTO; LABATO, 2005), assim esses devem ser adicionados posteriormente à terapêutica se o agente anti-hipertensivo inicial não for eficaz para o controle da pressão arterial (GRAUER; ATKINS, 2007). A terapêutica com benazepril pode ser utilizada em gatos na dosagem de 0,5 a 1,0 mg/kg, uma vez ao dia (GRAUER, 2009). A monitoração dos pacientes tratados com anti-hipertensivos deve ser realizada ao fim de 7 a 14 dias do início da terapêutica e após a estabilização do paciente, a monitorização deverá ser feita em média a cada seis semanas. (ELLIOT; BROWN, 2004).

#### 2.6.4 Proteinúria

O tratamento da proteinúria é recomendado para animais com relação proteína-creatina urinária acima de 0,4. Em gatos, a utilização de benazepril demonstrou efeitos favoráveis em redução da proteinúria (SYME *et al*, 2006; IRIS, 2016). Como terapia antiproteinúrica, o clínico pode utilizar associação de inibidores da ECA com uma dieta renal com baixa quantidade de proteínas e suplementação de ômega 3 (ácidos graxos poliinsaturados). (FINCO *et al*, 1998). Estudos demonstraram que os IECA's são particularmente úteis na redução da pressão intraglomerular e da proteinúria, devido aos seus efeitos renoprotetores (GRAUER, 2009). O benazepril pode ser utilizado numa dosagem de 0,5-1,0 mg/kg, via oral, uma vez ao dia, sendo bem tolerado por gatos com DRC (NELSON; COUTO, 2015).

#### 2.6.5 Hipocalemia

Em animais com hipocalemia, o objetivo é manter os níveis séricos de potássio acima de 4 mEq/dl. A manutenção do balanço energético positivo é muito importante, assim as dietas terapêuticas renais possuem suplementação de potássio e auxiliam na manutenção dos valores normais (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Se for preciso a suplementação de potássio, pode-se administrar por via oral, gliconato de potássio ou citrato de potássio (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012). Em casos graves de hipocalemia deve-se realizar a administração parenteral. Há também a possibilidade de administração subcutânea, a qual pode conter até 30 mEq/l (BARTGES, 2012). Para Tuzio (2004) o gliconato de potássio é bem tolerado quando administrado via oral a uma dose de 2 a 6 mEq/gato/dia.

## **2.6.6 Hiperfosfatemia**

A restrição de fósforo partir do estágio I da doença renal crônica é recomendada, por meio de uma dieta com teores baixos de fósforo, como por exemplo os alimentos comerciais para animais idosos. A partir do estágio 2, recomenda-se a troca para a alimentação terapêutica (IRIS, 2016). Em animais hiperfostatêmicos, a dieta terapêutica é estabelecida e o animais são reavaliados após um mês. Nos animais cujo o controle do fósforo não foi realizado por meio da alimentação, devem ter quelantes de fósforo associado ao protocolo (GEDDES *et al*, 2013). Os quelantes mais utilizados são o carbonato de cálcio e o hidróxido de alumínio, este primeiro é uma escolha para animais que apresentam hipocalemia concomitante (FOSTER, 2016). O sucralfato, um alumínio relativo, pode ser útil como quelante de fósforo, mas pode resultar em inapetência e constipação. As concentrações séricas de cálcio e fósforo devem ser mensuradas em aproximadamente 10 a 14 dias após o início da terapia (ROSS *et al*, 2006).

## **2.6.7 Calcitriol**

O calcitriol é um inibidor do paratormônio por feedback negativo e evita a hipertrofia glandular. Ele pode apenas ser utilizado como opção terapêutica em animais com fósforo controlados, devido a possibilidade de calcificação de tecidos moles. A administração de colecalciferol (Vitamina D) pode ser utilizada juntamente com o tratamento com o calcitriol, principalmente em animais com hipocalemia, mas a eficácia de sua utilização ainda não foi comprovada. Animais tratados com calcitriol devem sempre ter os níveis de cálcio monitorado, devido a possibilidade de desenvolver hipercalcemia (GEDDES *et al*, 2013).

## **2.6.8 Gastrointestinal**

Os animais que apresentarem anorexia ou hiporexia, a terapia com estimulantes de apetite deve ser pensada. A ciproheptadina é um estimulador de apetite de ação moderada e não tem comprovação científica de eficácia. A mirtazapina tem ação que promovendo o aumento do apetite e atua nos receptores de serotonina 5-TH3, que auxilia no controle da náusea (QUIMBY; LUNN, 2013). O maropitant deve ser utilizado em quadros eméticos devido sua inibição central do vômito, ele age na zona de gatilho quimiorreceptora, por meio da ligação com o receptor NK-1. A ondasetrona também pode ser utilizada como antiemético, mas a absorção pela via oral em gatos é

cerca de 30% e a meia vida exige administrações de até quatro vezes ao dia, o que torna seu uso difícil. Os protetores gástricos como a famotidina e o omeprazol foram muito utilizados na medicina felina, mas estudos demonstram que em gatos com DRC não apresentam hiperacidez estomacal, assim seu uso é controverso (QUIMBY; LUNN, 2013; MCLELAND *et al*, 2014). O sucralfato é um protetor gástrico que também pode ser útil no tratamento destes sinais em pacientes com DRC (ROUDEBUSH *et al*, 2009). Se o vômito for controlado e mesmo assim o animal continuar a não ingerir alimento suficiente para suprir as necessidades calóricas, a colocação de um tubo de alimentação que facilita a manutenção da ingestão calórica e da hidratação do paciente pode ser necessária, que também pode ser usado para a administração de medicamentos (GRAUER, 2009).

## 2.6.9 Anemia

Para o tratamento da anemia, primeiramente as alterações sistêmicas que agravam o quadro anêmico devem ser excluídas, como processos infecciosos ou inflamatórios e sangramentos do trato gastrointestinal que possam coexistir. A anemia não-regenerativa vista em felinos com DRC é resultado de uma combinação de produção diminuída de eritropoetina, perda de sangue no trato gastrointestinal, menor tempo de semivida dos eritrócitos, e efeitos das toxinas urêmicas sobre a eritropoiese (GRAUER, 2009). As transfusões sanguíneas de concentrado de eritrócitos ou sangue total podem ser indicadas nos pacientes anêmicos com DRC, onde é necessário corrigir rapidamente a anemia e em alguns pacientes pode ser necessárias transfusões repetidas para manter o hematocrito a longo prazo. Existem certas desvantagens que limitam o uso deste tratamento, como a falta de disponibilidade, o aumento do risco de reação em transfusões seguidas, o risco da imunodepressão e da transmissão de agentes infecciosos, o preço dos hemoderivados e o fato da vida das células transfundidas ser curta nos pacientes urêmicos (POLZIN *et al*, 2005). Outro fator essencial no tratamento da anemia é a suplementação de ferro, pois o ferro é um componente essencial na eritropoiese e pode estar reduzido na DRC. A melhor forma de suplementar o ferro é pela via parenteral, visto que a absorção intestinal é menor e tem interferência com absorção de outros medicamentos (GEST; LANGSTON; EATROFF, 2015).

Em casos que a causa base foram excluídas e há conservação do quadro anêmico, deve-se considerar deficiência de eritropoetina e instituída a terapia com estimuladores da eritropoiese. O principal é a eritropoetina recombinante humana (r-HuEPO). Apesar de não estar aprovado para uso veterinário, tem sido utilizada a dose de 100 U/kg de r-HuEPO/kg SC três vezes por semana (GRAUER, 2009). É preciso o controle do hematocrito frequentemente para ajustar a dose e o

intervalo das administrações (POLZIN *et al*, 2005). Normalmente, uma dose de 75 até 100 U/kg uma ou duas vezes na semana é suficiente no período de manutenção (GRAUER, 2009). A complicação associada aos estimulantes de eritropoiese é a estimulação da produção de anticorpos anti-eritropoetina, também o agravamento do quadro hipertensivo, policitemia e aplasia da série eritrocitária. O objetivo da terapia é manter o hematocrito do paciente entre 25 a 35%. A avaliação da medula óssea deve ser utilizada em animais que não respondem a terapia (CHALHOUB *et al*, 2011).

#### **2.6.10 Diálise**

A hemodiálise é indicada no tratamento da insuficiência renal aguda, potencialmente reversível, porém podem existir casos de pacientes com DRC nos quais esta técnica possa ser considerada um método auxiliar apropriado (ROUDEBUSH *et al*, 2009). Quando indicada em doentes renais crônicos, essa técnica tem como objetivo diminuir a azotemia existente o máximo possível em cada sessão. O plano de tratamento ainda não foi bem definido nesses animais, mas a hemodiálise a cada dois ou três dias pode aumentar a função renal residual (COWGILL; FRANCEY, 2006). A hemodiálise parece trazer mais benefícios quando a concentração sérica de ureia excede os 90 mg/dl e a concentração sérica da creatinina excede os 8 mg/dl. Porém, a hemodiálise não está aconselhada para tratamentos prolongados em felinos com DRC, até que sejam realizados estudos para comprovarem sua eficácia terapêutica (ROUDEBUSH *et al*, 2009). Não deve ser utilizada como tratamento único, mas sim como adjuvante a terapia conservativa (ELLIOT, 2000). Para evitar riscos, o tratamento com hemodiálise requer compreender bem o seu mecanismo, necessita de uma equipe bem treinada e uma boa estrutura do hospital veterinário (BLOOM; LABATO, 2011).

#### **2.6.11 Transplante renal**

O transplante renal é o tratamento da última fase da DRC no ser humano e também nos cães e gatos. No ser humano trata-se de um tratamento bem consolidado, e para os felinos é um tratamento promissor. Critérios para que felinos recebam o transplante renal incluem: descompensação precoce da DRC sem resposta positiva aos tratamentos clínicos, ausência de infecção recente do trato urinário, perda de peso não superior a 20% do peso ideal, não possuir doenças graves simultâneas e ausência de infecções virais, como também o compromisso emocional e financeiro do proprietário (ROUDEBUSH *et al*, 2009). O protocolo com imunossupressor deve começar dois dias antes da

cirurgia e utilizar por alguns dias após. Pode-se usar predinisolona, ciclosporina, azatioprina, metilprednisolona (HOPPER *et al*, 2012). No pós-cirúrgico deve-se sempre monitorar a temperatura, pressão arterial, qualidade respiratória e pulso, ritmo, função neurológica e a frequência cardíaca. Deve-se realizar avaliações bioquímicas e também hematológicas. No dia após a cirurgia o esperado é que os valores de ureia e creatinina estejam normalizados (HOPPER *et al*, 2012). A eritropoiese geralmente recupera-se cerca de dois meses após o transplante, não sendo necessária a utilização de eritropoietina nesses pacientes. Atualmente existem poucas evidências contra ou a favor do transplante renal, são necessários mais estudos que comparem os benefícios clínicos da terapêutica do transplante (ROUDEBUSH *et al*, 2009).

#### 2.6.12 Tratamentos complementares

Prebióticos e probióticos podem ser utilizados para distribuir uma pequena quantia de produtos nitrogenados na excreção gastrointestinal (BARTGES, 2012). Suplementos com compostos contento quitosana, citrato de potássio e carbonato de cálcio podem ser utilizados para controle da hiperfosfatemia. Além disso, a quitosana ajuda a reduzir a azotemia nos pacientes com DRC (ZATELLI *et al*, 2012). O ketosteril ® (Fresenius-Kabi) contém aminoácidos cetoanálagos que captam o nitrogênio da circulação e são transformados em aminoácidos, suplementando a nutrição do paciente e também reduzindo as concentrações de ureia circulantes (VEADO *et al*, 2002). Animais com DRC estão sujeitos ao estresse oxidativo provocado por radicais livres, estes são tóxicos para as células e repercutem de forma negativa a função renal. Assim, o uso de antioxidantes como vitaminas E, vitamina C, taurina, licopeno, luteína e beta caroteno ajuda a retardar a progressão das lesões nos rins (ELLIOTT; ELLIOTT, 2008). A suplementação com vitaminas do complexo B é importante, pois a poliúria acentuada faz com que tenha perdas de vitaminas que são hidrossolúveis pela urina (ROUDEBUSH *et al*, 2009).

## 2.7 PROGNÓSTICO

Na DRC a perda da função renal é permanente, logo o prognóstico dependerá da extensão das lesões ou da probabilidade de declínio dos sinais clínicos. O prognóstico a longo prazo deve ter por base uma série de fatores, incluindo quão grave são os sinais clínicos, e também a probabilidade da melhoria da função renal, o tipo e a evolução da doença e a idade do paciente (TUZIO, 2004). Segundo o mesmo autor, a gravidade dos sinais clínicos é um indicador do prognóstico a curto prazo. A gravidade da disfunção renal também pode ser útil para estabelecer um prognóstico a longo prazo. Gatos que são bem alimentados, hidratados, com concentrações séricas de creatinina <4,5 mg/dL, geralmente passam muito bem, enquanto os gatos com concentrações séricas maiores que 10 mg/dL não respondem bem ao tratamento. Da mesma forma, a hiperfosfatemia é indicativa de doença avançada e seu prognóstico torna-se reservado.

Diante disso, o diagnóstico precoce é de suma importância, pois existe uma relação direta entre a gravidade da doença e a taxa de sobrevivência. Em gatos, animais diagnosticados com azotemia leve apresentam a média de sobrevida superior a 3 anos, enquanto os que apresentam azotemia moderada sobrevivem por aproximadamente 22 meses e os casos mais graves possuem sobrevida próxima de um mês (BOYD *et al*, 2008). As alterações do estado mental dos pacientes com DRC estão associadas, geralmente, a mal prognóstico a curto prazo. Outros sinais graves incluem: ataxia, tremores, fraqueza dos membros, convulsões e mioclonias. Em casos avançados, pacientes podem apresentar sinais neurológicos cíclicos e episódicos. A gravidade e a progressão destes sinais são relacionadas com o desenvolvimento da uremia (POLZIN *et al*, 2005).

Muitos gatos com DRC podem ser mantidos com uma boa qualidade de vida durante meses ou anos. Contudo, a DRC é uma doença progressiva e até atualmente nenhuma estratégia terapêutica revelou alterar notavelmente a evolução da DRC em gatos. O melhor método de predizer um prognóstico a longo prazo é avaliar a evolução e a resposta à terapia com exames e avaliações laboratoriais periódicas (TUZIO, 2004).

## 2.8 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

A DRC é uma doença progressiva. Como a única terapia efetiva para uremia em estágio final da doença é a fluidoterapia intensiva, transplante renal e/ou hemodiálise, o objetivo da terapia como um todo deve ser prevenir a progressão da doença através dos estágios da IRIS, do I até o estágio IV (AUGUST, 2011). A intervenção terapêutica realizada de forma adequada pode modificar as adaptações renais e restringir algumas das complicações das lesões renais, limitando assim a lesão

renal que ocorre de forma progressiva (AUGUST, 2011). A taxa da perda progressiva da função renal varia, porém os estudos até o momento sugerem que a progressão inerente ocorre em todos os animais nos estágios II ao III da doença, e ocorre de forma lenta na maioria dos gatos (AUGUST, 2011). As medidas que podem retardar a progressão da doença foram ditas anteriormente, e são referidas como terapias nefro protetoras, por exemplo, a restrição dietética de fósforo, administração de calcitriol, suplementação dietética com óleo de peixe, agentes anti-hipertensivos e a terapia antiproteinúrica (ELLIOTT; GRAUER, 2014). Dessa forma, as terapias nefro protetoras é prioridade elevada nos estágios II e III da doença da IRIS, e no estágio IV o foco da terapia é o controle das complicações da uremia (ELLIOTT; GRAUER, 2014). Identificar de forma precoce a DRC permite iniciar intervenções e também tratamentos adequados que retardam a taxa da progressão da doença, aumentando assim o tempo e a qualidade de vida do paciente (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

### **3. CONCLUSÃO**

A doença renal crônica é um problema de grande prevalência na clínica de pequenos animais, é uma doença complexa e possui uma ampla abordagem de tratamentos. Em cada estágio da doença, abordagens diferentes podem ser tomadas e o sistema de estadiamento proposto pela IRIS é essencial para que se possa estabelecer a gravidade da doença e traçar o plano de tratamento. É desafiador, porém muito importante diagnosticar a doença em seu estágio inicial para retardar a sua progressão e aumentar a qualidade de vida do paciente. Destaca-se que o diagnóstico deve ser baseado na avaliação de múltiplos parâmetros, tornando fundamental a avaliação do histórico clínico do paciente, exames físicos, métodos laboratoriais e de imagem, tendo em vista a interpretação correta dos resultados. Salienta-se que o acompanhamento médico veterinário e o esforço do proprietário requerem esforços conjuntos, sendo esse um ponto-chave para o sucesso do diagnóstico e tratamento da doença.

### **REFERÊNCIAS**

ACIERNO, M.J.; BROWN, S.; COLEMAN, A. E.; JEPSON, R.E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R. L; SYME, H. Declaração do consenso de ACVIM: diretrizes para a identificação, avaliação e tratamento da hipertensão sistêmica em cães e gatos. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Ed. 6, vol. 31, pp. 1803-1822, 2018.

ACIERNO, M.J.; LABATO, M.A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clin Tech Small Anim Pract.** V. 20, pp. 23-30, 2005.

ARATA, S.; OHMI, A; IZUKOSHI, F.; BABA, K.; OHNO, K.; SETOGUCHI, A.; TSUJIMOTO, H. Urinary transforming growth factor-B1 in feline chronic renal failure. **The Journal of Veterinary Medical Science.** V.67, n.12, pp.1253-1255, 2005.

AUGUST, J. R. **Medicina Interna de Felinos.** Rio de Janeiro: Elsevier, 6.ed., p. 920, 2011.

BACHA JR, W. J.; BACHA, L. M. **Sistema urinário, atlas colorido de histologia veterinária.** 2 ed. Rocca: 2003, pp. 275-277.

BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** V. 42, n. 4, pp. 669-692, 2012.

BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders: clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 1998, pp. 902-910.

BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice,** Philadelphia, v. 41, pp. 115-133, 2011.

BOYD, L. M.; LANGSTON, C.; THOMPSON, K.; ZIVIN, K.; IMANISHI, M. Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 22, n. 3, pp. 1111-1117, 2008.

BRAFF, J.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; ELLIOT, J.; YERRAMILLI, M. Relationship between symmetric dimethylarginine serum concentration and glomerular filtration rate in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 6, n. 28, pp. 169-1701, 2014.

BROWN, S. A.; BROWN, C. A. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. **The American Journal Of Physiology.** V. 269, n. 5, 1995.

BROWN, S. A. Evaluation of chronic renal disease: a staged approach. **Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian.** V. 21, n. 8, pp. 752-763, 1999.

BROWN, S.A; CROWELL, W. A.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J.A.; FINCO, D. R. Review: pathophysiology and management of progressive renal disease. **The Veterinary Journal.** V. 154, pp.93-109, 1997.

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

BROWN, S. A. Chronic kidney disease: an update. In: LITTLE, S.E. **August's consultations in feline internal medicine.** 7. ed. Elsevier, 2017. Cap. 47. pp. 457-461.

BUCKLEY, C. M.; HAWTHORNE, A.; COLYER, A.; STEVENSON, A. E. Effect of dietary water intake on urinary output, specific gravity and relative super saturation for calcium oxalate and struvite in the cat. **The British Journal of Nutrition,** v. 106, n. S1. pp. 128-130, 2011.

CARVALHO, C. F. Sistema urinário: rins, ureteres, bexiga urinária e uretra. In: **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca. 2004, pp. 111-146.

CANNON, M. Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. In **Practice**. v. 38, n. 3, p.2-9, 2017.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what is new. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V. 13, n. 9, pp. 629-640, 2011.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo, 3 Ed, cap. 107, pp. 1976-2133, 1992.

COBRIN, A. R. *et al* Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 12, n. 54, pp.647-655, 2013.

COWGILL, L.D.; FRANCEY, T. Hemodialysis. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. Missouri: Elsevier Saunders, 3ed, pp. 650-676, 2006.

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

DIBARTOLA, S. P.; RUTGES, H. C.; ZACK, P. M.; TARR, M. J. **Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases**. Journal of the American Veterinary Medical Association. v. 190, n. 9, pp. 1196-1202, 1987.

ELLENPORT, C. R. Aparelho urogenital do carnívoro. In: GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1986. Cap. 53, pp. 1481-1493.

ELLIOTT, J. Prolonging the life of the feline renal failure patient. **Waltham Focus**, Ed.3, pp. 10-14, 2000.

ELLIOTT, J.; ELLIOTT, D. Nutritional management of feline chronic kidney disease. **Veterinary Focus**, Ed 18, pp. 39-44, 2008.

ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F. **Manual de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, pp. 334, 2014.

ELLIOTT, J.; SYME, H. M.; REUBENS, E.; MARKWELL, P. J; Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of Small Animal Practice**. V. 44, n. 2, pp. 65-70, 2003.

ELLIOTT, J.; BROWN, S. **Pocket guide to renal disease in the dog and cat**. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited. 2004.

ETTINGER, S.J. The physical examination of the dog ad cat. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7 ed. **Saunders Elsevier**, St Louis. Pp, 1-9, 2010.

FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. The diagnostic utility of routine renal markers for predicting glomerular filtraton rate (GFR). **Proceedings of the BSAVA congress.** Birmingham, England, p. 569, april 4-7, 2013.

FINCO, D. R. Applied physiology of the kidney. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology.** Philadelphia: Williams e Wilkins, pp. 29-46, 1995.

FREEMAN, L. M.; LACHAUD, M.P.; MATTHEWS, S.; RHODES, L.; ZOLLERS, B. Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** V. 29, p. 1272, 2015.

FOCUS. Paris: Aniwa, 2004. Trimestral.

FORRESTER, S. D.; LEES, G. E. Nefropatias e ureteropatias. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders.** São Paulo: Roca. 1 ed, pp. 901-910, 1998.

FOSTER, J. D. Update on mineral and boné disorders in chronic kidney disease. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice,** V. 46, n. 6, pp. 1131-1149, 2016.

GANS, J.H.; MERCER, P. F. Rins. In: SWENSON, M. J. Dukes. **Fisiologia dos animais domésticos.** 10 ed. Rio De Janeiro: Guanabara, 1988. Cap. 34, pp. 445-468.

GEDDES, R. F.; FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** V. 23, n. 2, p. 122-133, 2013.

GEST, J.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Iron status of cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** V. 29, n. 6, pp. 1488-1493, 2015.

GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos.** Rio de Janeiro: Guanabara, 1995. v.2, pp. 1481-1484.

GIRALDI, M.; PALTRINIERI, S.; SCARPA, P. Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery,** pp.1-8, 2019.

GRAUER, G.F. Urinary tract disorders. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Small Animal Internal Medicine.** St. Louis: Elsevier Mosby, 4 Ed., pp. 607-636; 653-659, 2009.

GRAUER, G. F. Diretrizes de tratamento para doença renal crônica em cães e gatos. **IRIS (International Renal Interest Society),** 2017.

GRAUER, G.F.; ATKINS, C.E. Feline chronic kidney disease and systemic hypertension. In: **Proceedings of the Southern European Veterinary Conference.** Barcelona, Espanha, 2007.

HALL, J.A; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; JEWELL, D. E. Comparasion of sérum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of veterinary Internal Medicine.** V.28, n. 6, pp. 1679- 1683, 2014.

ICHII, O.; YABUKI, A.; SASAKI, N.; OTSUKA, S.; OHTA, H.; YAMASAKI, M.; TAKIGUCHI, M.; NAMIKI, Y.; HASHIMOTO, Y.; ENDOH, D.; KON, Y. Pathological correlations between podocyte injuries and renal functions in canine and feline chronic kidney diseases. **Histology and Histopathology**. V. 26, n.10, pp. 1243-1255, 2011.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging System for Chronic Kidney Disease** (CKD) Novartis Animal Health Inc., Basel 2010000 – 67, 2016.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD** (modified 2019). Disponível em:<[http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf)> Acesso em: out/2020.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C.; ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; SWANSON, L. L. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003.

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

JERICÓ, M. M., KOGIKA, M. M., ANDRADE, J. P. N. Doença renal crônica. In: **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KINK, N. W.; The urinary system. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KINK, N. W. **Veterinary pathology**. Baltimore: Williamns e Wilkins, 6. Ed., pp. 1131-1147, 1997.

JOHNSTON, G. R.; WALTER, P. A.; FEENEY, D. A. Diagnostic imaging of the urinary tract. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline urology**. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 230-276, 1995.

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

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. The Abdomen. In: KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. **Diagnostic radiology e ultrasonography of the dog and cat**. St Louis, Missouri: Elsevier Saunnders. 4. Ed., pp, 21-168, 2005.

KOGIKA, M. M.; LUZOZA, M.D.; NOTOMI, M. K.; WIRTHL, V.A.; MIRANDOLA, R. M.; HAGIWAKA, M. K. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. **Veterinary Clinical Pathology**. V. 35, n. 4, pp. 441-445, 2006.

KONIG, H.E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. Porto Alegre: Artmed. V.2., 2004.

KONIG, H. E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H, G. Órgãos Urinários. In: KONIG, H.E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H. G. **Anatomia os animais domésticos: texto e atlas colorido**. Porto Alegre: Artmed. V. 2, cap. 9, pp. 103-118, 2004.

KYLES, A. E.; HARDIE, M.; WOODEN, B. G.; ADIN, A.; STONE, E. A.; GREGORY, C. R.; MATHEWS, G.; COWGILL, L. D.; VADEN, S.; NYLAND, T. G.; LING, G. V. **Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral**

**calculi: 163 cases (1984-2002).** Journal of the American Veterinary Medical Association. V. 226, n. 6, pp. 932-936, 2005.

LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.** V.38, n.3, pp.677-697, 2008.

LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOTT, J.; GRAUER, G. E.; VADEN, S.L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004. ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). **Journal of Veterinary International Medicine.** V. 19, n. 3, pp. 337 - 385, 2005.

LIU, Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. **National Reviews - Nephrology.** V. 7, n.12, pp. 684-696, 2011.

LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M.; FERGUSON, D. C. **Terapêutica clínica em pequenos animais.** Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. pp. 229-241.

LULICH, J. P.; O'BRIEN, T. D.; OSBORNE, C. A. POLZIN, D. J. **Feline renal failure: questions, answers, questions.** The Compendium for continuing education for the practicing veterinarian. Vol. 14, n. 2, pp. 127-152, 1992.

LUND, E. M.; ARMSTRONG, P. J.; KIRK, C. A.; KOLAR, L. M.; KLAUSNER, J. S. **Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States.** Journal of the American Veterinary Medical Association, Ithaca. V. 214, n. 9, pp. 1336-1341, 1999.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. **Tratamento de Insuficiencia Renal Crônica em Cães e Gatos.** Revista Brasileira de Medicina Veterinária (MedVet) – Pequenos animais e Animais de estimação. Curitiba. V. 1. n.1, pp. 62-69, 2003.

LYONS, L. A.; BILLER, D. S.; ERDMAN, C. A.; LIPINSKI, M. J.; YOUNG, A.E.; ROE, B. A.; QIN, B.; GRAHAN, R.A. **Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1.** Journal of the American Society of Nephrology. V.15, pp. 2548-2555, 2004.

MACIEL, J. E. S. **Bioquímica clínica e manejo da dieta na insuficiência renal crônica.** Disponível em: <[www6.ufrgs.br/bioquimica/posgrad/BTA/renal.pdf](http://www6.ufrgs.br/bioquimica/posgrad/BTA/renal.pdf)>. Acesso em: 12 out. 2008.

MCLELAND, S.M.; LUNN, K.F.; DUNCAN C.G; REFSAL, K.R.; QUIMBY, J.M. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v.28, n.3, pp.827-837, 2014.

MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. **Assessments of factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats.** The Journal of Veterinary Medical Science, Tokyo, V. 72, n. 9, pp. 1129-1136, 2010.

NABITY, M.B.; LEES, G. E.; BOGESS, M.M.; YERRAMILI, M.; OBARE, E.; RAKITIN, A.; AGUIAR, J.; RELFORD, R. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 4, n. 29, pp.1036-1044, 2015.

NHANHARELLI, J. P. Avaliação da eficácia da terapia com células-tronco renais, oriundas do metanéfro de gato doméstico, no tratamento da doença renal crônica em felinos. Dissertação mestrado da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

NESTLE, PURINA. Informativo técnico. **Cuidando do sistema renal de gatos saudáveis**. 2015. Disponível em: <[https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/NestlePurina/Informativo\\_Tecnico\\_Ciclo\\_4\\_Cuidando\\_Sistema\\_Renal\\_Gatos\\_Saudaveis.pdf](https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/NestlePurina/Informativo_Tecnico_Ciclo_4_Cuidando_Sistema_Renal_Gatos_Saudaveis.pdf)> Acesso em: 24 de outubro de 2020.

NORSWORTHY, G.; RESTINE, L. Renal Disease, Chronic. In: NORSWORTHY, G. et al **The Feline Patient**. 8. ed. Wiley, cap. 193. pp. 1379-1387, 2018.

PALTRINIERI, S.; GIRALDI, M.; PROLO, A.; SCARPA, P.; PISEDDU, E.; BECCATI, M.; GRAZIANI, B.; BO, S. Serum symmetric dimethylarginine and creatinine in Birman cats compared with cats of other breeds. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 20, pp.905-912, sep. 2017.

PETERSON, M.; VARELA, F. V.; RISHNIW, M.; POLZIN, D.J. Evaluation of serum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 1, n. 32, pp.295-304, jan. 2018.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. V. 23, n.2, pp. 205-215, 2013.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. Moléstias dos rins e ureteres. In: ETTINGER, S. J. (Ed). **Tratado de medicina interna veterinária**. 3ed. São Paulo: Manole. Cap. 108, pp. 2047-2138, 1992.

POLZIN, D. J. **11 guideliness for conservatively treating chronic kidney disease**. Disponível em: <<https://www.dvm360.com/view/11-guidelines-conservatively-treating-chronic-kidney-disease>> Acesso em: 20 out. 2020.

POLZIN, D. J. **Chronic kidney disease in small animals**. **Veterinary Clinics of Small Animal**. v. 41, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St Louis: Elsevier Saunders. V. 2. pp. 1756 – 1785, 2005.

POLZIN, D.J. **Diagnosing & staging of chronic kidney disease**. In: Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress. São Paulo, Brasil, 2009.

POPPL, A. G.; GONZALEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Alterações clinico-laboratoriais em transtornos renais em cães (*Canis familiaris*)**. Revista Brasileira de Medicina veterinária (MedVet) – Pequenos animais e Animais de estimação. V. 2 n. 6, pp. 92-98, 2004.

QUIMBY, J. M. Update on medical management of clinical manifestations of chronic kidney disease. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. V. 46, n.6, pp. 1163-1181, 2016.

QUIMBY, J. M.; LUNN, K.F. Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cat with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. **Veterinary Journal**, v. 197, n.3, pp. 651-655, 2013.

REECE, W. O. Sistema Unirário, In: REECE, W. O. **Anatomia funcional e fisiopatologia dos animais domésticos**. São Paulo: Roca. 3. Ed. Cap. 10, pp. 255-294, 2008.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, pp.941-960, 2016.

REYNOLDS, B. S.; LEFEBVRE, H. P. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know? **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V. 15, n. 1, pp. 3-14, 2013.

ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ROSS, S. J.; TOWELL, T. L.; ADAMS, L. G.; FORRESTER S.D. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? In: **J Feline Med Surg**, Ed 3, pp. 195-210, 2009.

ROSS, S. J.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Clinical progression of early chronic renal failure and implications for management. In: John R. August. **The cat**. Ed. St Louis: Elsevier Saunders. Cap. 42, pp. 389-398, 2006.

ROSS, L. A.; FINCO, D. R. Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. **American Journal of Veterinary Research**. V. 42, n.10, pp. 1704- 1710. 1981.

SENIOR, D. F. Doenças do sistema urinário. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca. Cap. 41, pp. 607-656, 2001.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Diet and chronic renal disease. In: SCHENCK, P. **Homeprepared dog and cat diets**. Iowa: Wiley-Blackwell, pp. 181-194, 2010.

SPARKES, A. H. *et al* ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V. 18, n. 3, pp. 219- 239, 2016.

SYME, H. M. Proteinuria in cats. Prognostic make ror mediator? **Journal Of Feline Medicine and Surgery**. V. 11, n. 3, pp. 211-218, 2009.

SYME, H. M.; MARKWELL, P. J.; PFEIFFER, D.; ELLIOTT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. V. 20, n.3, pp. 528-535, 2006.

TAUGNER, E.; BAATZ, G.; NOBILING, R. The renin-angioensin system in cats with chronic renal failure. **Journal of Comparative Pathology**. V.115, n.3, pp. 239-252, 1996.

TUZIO, H. Insuficiência renal aguda e crônica. In: TUZIO, M. R. **Segredos e medicina interna felina**. Porto Alegre: Artmed. Cap. 40, pp. 228-250, 2004.

VAN HOEK, I.; DAMINET, S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. **General and Comparative Endocrinology**, V. 160, n. 3, pp. 205 - 215, 2009.

VEADO, J. C. C.; OLIVEIRA, J. MENEZES, J. M. C.; GUIMARÃES, P. T. C. Uso de cetoanálogo na terapia da insuficiência renal canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 5, p. 1-4, 2002.

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J. G. **Fisiologia veterinária**. 4. Ed. Barcelona: Guanabara Koogan, pp. 409-442, 2009.

WATSON, A. D. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practitioner, Hurstville**. V. 31, n. 2, pp. 54-58, 2001.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and nonrenal diseases. **The Veterinary Record**. V. 162, n.5, pp. 141-147, 2008.

WHITE, J. D.; LEES, G. E. Congenital kidney disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Blackwell Publishing, pp. 568-576, 2011.

WHITE, J. D.; NORRIS, J. M; BARAL, R. M.; MALIK, R. Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: A prospective study of 184 cases. **Australian Veterinary Journal**. V.84, n. 6, pp. 188-194, 2006.

WHITTEMORE, J. C.; HAWLEY, J. R.; JENSEN, W. A.; LAPPIN, M. R. Antibodies against Crandell Rees feline kidney (CRFK) cell line antigens, alpha-enolase, and annexin A2 in vaccinated and CRFK hyper inoculated cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. V.24, n. 2, pp. 306 – 313, 2010.

WEISS, D.J.; WARDROP, K. J. Schalm's veterinary hematology. **John Wiley e Sons**, 2011.

YABUKI, A.; MITANI, S.; FUJIKI, M.; MISUMI, K.; ENDO, Y.; MIYOSHI, N.; YAMATO, O. Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: induction of yofibroblasts. **Research in Veterinary Science**. V. 88, n.2, pp. 294-299, 2010.

ZATELLI, A.; PIERANTOZZI, M.; DIPPOLITO, P.; BIGLIATI, M.; ZINI, E. Effect of Dietary Supplements in Reducing Probability of Death for Uremic Crises in Dogs Affected by Chronic Kidney Disease (Masked RCCT). **The Cientific World Journal**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

ZATZ, R. Fisiopatologia renal. In: ZATZ, R. Bases fisiológicas da nefrologia. **Athenaeu**, 2012.