



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade De Agronomia E Medicina Veterinária
Programa de Pós-graduação em Saúde Animal

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM GATOS – PARÂMETROS BIOQUÍMICOS
E PARATORMÔNIO**

Anna Clara dos Santos

DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO EM SAÚDE
ANIMAL

BRASÍLIA/DF
NOVEMBRO/2023



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade De Agronomia E Medicina Veterinária
Programa de Pós-graduação em Saúde Animal

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM GATOS – PARÂMETROS BIOQUÍMICOS
E PARATORMÔNIO**

Anna Clara dos Santos

Orientador: Eduardo Maurício Mendes de Lima

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
EM SAÚDE ANIMAL

Publicação:

BRASÍLIA/DF
NOVEMBRO/2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM GATOS – PARÂMETROS BIOQUÍMICOS
E PARATORMÔNIO**

Anna Clara dos Santos

Dissertação de mestrado submetida
ao Programa de Pós Graduação em
Saúde Animal, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do
grau de mestre em “Saúde Animal”.

APROVADA POR:

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

SANTOS, A.C. Doença Renal Crônica em felinos – Bioquímicos e PTH. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2023, 37 p. Dissertação de Mestrado

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

AGRADECIMENTOS

À minha família, amigos e aos meus animais Tequila (In Memoriam), Brócolis, Nina, João, Mina, Sabrina, Nazgûl, Diego e Maurílio, que continuam a me inspirar em ser uma pessoa e uma médica veterinária melhor através da dedicação e do estudo.

Ao meu companheiro, Renato Junqueira, que é dono de olhos que brilham mais do que um milhão quando fala de mim.

Ao meu professor orientador Eduardo Maurício Mendes de Lima, que tem sido como um pai para mim, estando ao meu lado me incentivando há 9 longos anos, sempre presente e disposto a me ver evoluir e crescer.

Aos membros da banca, pela disponibilidade em me doarem seu tempo e seus conhecimentos.

À clínica veterinária Mundo dos Gatos, laboratórios Target e PetLab, pelo apoio na execução deste projeto.

À Universidade de Brasília e à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, minha eterna casa e porto seguro.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelos recursos financeiros sem os quais esse projeto jamais teria sido executado.

À minha avó, Helena (In Memoriam), que mesmo não estando fisicamente presente, jamais deixou de guiar meus caminhos através da sua memória, que me encoraja com honra a seguir vivendo um dia após o outro, apesar das adversidades da vida.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é prevalente em gatos idosos, muitas vezes manifestando-se de maneira estável por longos períodos. Identificar parâmetros que sinalizem a evolução da DRC é crucial para um diagnóstico e prognóstico. O objetivo deste trabalho foi avaliar se existe uma relação entre o paratormônio e outros parâmetros bioquímicos em gatos doentes renais crônicos em estágios 2, 3 e 4. Foram avaliados 15 gatos adultos, sendo 12 machos e 3 fêmeas, divididos em três grupos: GII (n=9); GIII (n=3) e GIV (n=3). Todos os gatos passaram por anamnese e exame físico, considerando peso, escore de condição corporal, idade e raça. Para todos os grupos avaliou-se: paratormônio, hematócrito, cálcio, fósforo, ureia, creatinina, potássio, pressão arterial sistólica e tempo de vida após o diagnóstico. Os resultados indicaram que a PAS estava acima dos valores de referência ideais em todos os grupos avaliados. O fósforo estava elevado em GIV e a ureia e a creatinina mostraram aumentos significativos em todos os grupos. O paratormônio (PTH) estava elevado em GIV. Foi evidenciada diferença estatística para a ureia entre o GII e o GIV e para a creatinina entre GII e GIV e GIII e GIV, de acordo com o estágio correspondente. Os resultados revelaram que, em GII, a maioria dos óbitos ocorreu em um intervalo de 4 a 48 meses, afetando 44,44% dos animais. Em GIII, todos os gatos faleceram em um período de 16 a 65 meses após o diagnóstico da DRC. No grupo GIV, 66,67% dos gatos morreram em um intervalo de 26 a 54 meses. Em suma, o estudo proporcionou vislumbrar fatores envolvidos na progressão da DRC em gatos, mostrando que o PTH aparenta não se relacionar com outros parâmetros bioquímicos avaliados para avaliação de prognóstico. Ainda assim, os resultados foram consistentes ao destacar a complexidade da doença e a necessidade de uma abordagem multifacetada no diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: DRC, paratormônio, gatos

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is prevalent in elderly cats, often manifesting itself stably over long periods. Identifying parameters signaling the progression of CKD is crucial for early and efficient diagnosis, thereby improving patient prognosis. The objective of this study was to assess whether there is a relationship between parathyroid hormone and other biochemical parameters in cats with chronic kidney disease in stages 2, 3, and 4. Fifteen adult cats, 12 males, and 3 females, were evaluated and divided into three groups: Group II (n=9), Group III (n=3), and Group IV (n=3). All cats underwent anamnesis and physical examination, considering weight, body condition score, age, and breed. For all groups, parathyroid hormone, hematocrit, calcium, phosphorus, urea, creatinine, potassium, systolic blood pressure, and time of survival after diagnosis were assessed. Results indicated that systolic blood pressure was above ideal values. Body condition score varied significantly between groups, highlighting different levels of impairment. Hematometric values remained within normal limits, while ionic calcium varied, indicating possible renal compromise. Phosphorus was elevated in one CKD group, and urea and creatinine showed significant increases in affected groups. Parathyroid hormone (PTH) was elevated in one CKD group. Statistical differences were evident for urea between Group II and Group IV and for creatinine between Group II and Group IV and Group III and Group IV. Correlation analysis did not reveal statistical differences, but variations in correlation coefficients suggested associations between different parameters in the studied groups. The study analyzed the percentage of deaths in cats with chronic kidney disease (CKD), indicating its relation to the severity of the condition and determination of survival. Results revealed that in Group II, the majority of deaths occurred within an interval of 4 to 48 months, affecting 44.44% of the animals. In Group III, all cats died within a period of 16 to 65 months after the diagnosis of CKD. In Group IV, 66.67% of cats died within an interval of 26 to 54 months. In summary, the study provided a comprehensive understanding of the factors involved in the progression of CKD in cats, highlighting the complexity of the disease and the need for a multifaceted approach in diagnosis and treatment.

Keywords: CKD, PTH, cats

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Sistema de índice de condição corporal para gatos. Fonte: WSAVA <i>Global Nutritional Assesment Guidelines</i> .	9
Figura 2	Figura 2-A: representação dos valores de ureia para GII, GIII e GIV. Figura 2-B: gráfico representativo dos valores de creatinina para os grupos GII, GIII e GIV. $p \leq 0,001$ representa diferença estatística.	16
Figura 3	Matriz de correlação entre as variáveis analisadas. Teste de correlação de Pearson $p \leq 0,05$.	16
Figura 4	Representação do percentual de óbitos em meses após o diagnóstico da DRC. Para GII o intervalo é de 4-48 meses, para GIII o intervalo é de 16-65 meses, para GIV o intervalo é 26-54 meses.	17

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Classificação da DRC felina de acordo com a creatinina sérica ou o SDMA, proposta pelo <i>IRIS Staging of CKD 2023</i> . Fonte: <i>IRIS Staging of</i> -----	1
Tabela 2	Dados individuais do estadiamento <i>IRIS Staging of CKD 2023</i> em gatos com Doença Renal Crônica dos diferentes grupos.	10
Tabela 3	Subestadiamento da DRC felina através da Pressão Arterial Sistólica (PAS) de acordo com o <i>IRIS Staging of CKD 2023</i> . Fonte: <i>IRIS Staging of CKD 2023</i> .	10
Tabela 4	Variáveis da anamnese consideradas peça-chave para o diagnóstico clínico da DRC felina.	13
Tabela 5	Média e desvio padrão dos parâmetros hematimétricos analisados dos gatos com DRC para cada grupo. Letras nas diferentes colunas expressa diferença estatística entre os grupos.	13
Tabela 6	Dados individuais do subestadiamento pela PAS em gatos	14

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC	Doença Renal Crônica
IRIS	International Renal Interest Society
TGF	Taxa de filtração glomerular
P	Fósforo
FGF - 23	Fator de crescimento fibroblástico 23
PTH	Paratormônio
DMO-DRC	Distúrbio mineral ósseo da doença renal crônica
Ca	Cálcio
SDMA	Dimetilarginina simétrica
EPO	Eritropoietina
HCT	Hematócrito
K	Potássio
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
iCa	Cálcio ionizado
HPTS	Hiperparatireoidismo renal secundário
EC	Escore corporal
TPC	Tempo de preenchimento capilar
PAS	Pressão arterial sistólica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
REFERENCIAL TEÓRICO.....	1
1. A doença renal crônica felina.....	1
2. A anemia de origem renal.....	2
3. A ureia e a uremia na DRC felina.....	2
4. A Creatinina na DRC felina.....	3
5. O Potássio na DRC Felina.....	3
6. O Cálcio e o Fósforo na DRC Felina.....	4
7. O papel do Paratormônio na regulação Cálcio-Fósforo.....	4
8. Doença mineral óssea associada à doença renal crônica.....	5
9. Hiperparatireoidismo Renal Secundário.....	6
CAPÍTULO 2.....	7
INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA.....	8
Critério de inclusão dos animais.....	8
Delineamento dos grupos.....	9
Colheita das amostras.....	10
Determinação dos valores de bioquímicos, hematócrito e paratormônio.....	12
Análise estatística.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSSÃO.....	17
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

CAPÍTULO 1

REFERENCIAL TEÓRICO

1. A doença renal crônica felina

A DRC é comum em pacientes felinos geriátricos, e muitas vezes tem um curso estável por longos períodos (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012). No entanto, o maior desafio no tratamento de gatos com DRC é a imprevisibilidade da progressão da doença (BOYD et al., 2008). Encontrar parâmetros que possam indicar a progressão da DRC otimizando seu diagnóstico precoce e custo de diagnóstico é essencial para melhorar o prognóstico desses pacientes.

A *International Renal Interest Society 2023 (IRIS)* propõe a classificação e o estadiamento da DRC felina em quatro estágios, de acordo com a creatinina sérica ou pela dimetilarginina simétrica (SDMA) sérica (tabela 1).

A etiologia da DRC felina ainda não é bem esclarecida, mas é sabido que gatos com DRC podem apresentar vários níveis de lesão renal, desde a nefrites, fibroses ou infecções virais e bacterianas (SPARKES et al., 2016). Doenças congênitas como a doença renal policística, amiloidose, displasia renal juvenil e doença glomerular congênita também podem elucidar a causa da DRC em gatos. Outras condições como litíases do trato renal superior, hipertireoidismo, neoplasias (sendo comum o linfoma renal) e fármacos nefrotóxicos também podem estar relacionados ao surgimento da doença renal crônica em gatos (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Tabela 1. Classificação da DRC felina de acordo com a creatinina sérica ou o SDMA, proposta pelo *IRIS Staging of CKD 2023*. Fonte: *IRIS Staging of CKD 2023*.

Estágio	SDMA (µg/dl)	Creatinina sérica mg/dl	Comentário
I	< 18	<1,6	Não azotêmico. Alguma anormalidade renal presente.
II	18 – 25	1.6 – 2.8	Azotemia leve ou não azotêmico. Sinais clínicos leves ou ausentes.
III	26 – 35	2.9 – 5	Azotemia moderada. Sinais sistêmicos podem estar presentes, mas sua gravidade é variável.
IV	>35	>5	Aumento do risco de manifestações sistêmicas e crises urêmicas.

O escore de condição corporal abaixo do considerado ideal é um fator prognóstico para a DRC felina, uma vez que quadros de caquexia são considerados desfavoráveis e a da DRC pode contribuir para os estados de magreza ou de caquexia em felinos, além de a maioria dos gatos com DRC apresentar escore de condição corporal abaixo do ideal no momento do diagnóstico (CASTRO et al., 2010).

A prevalência da DRC felina aumenta de acordo com o avanço da idade chegando a afetar de 30 a 40% dos gatos com mais de 10 anos de idade e pode ser mais comum em algumas raças como Birmanês, Persa, British Shorthair, Bengal, Siamês e Maine Coon (CONROY et al., 2019).

A proteinúria, anemia e hiperfosfatemia podem ser, indiretamente, marcadores de mecanismos ligados a progressão da DRC como sobrecarga oncótica tubular, hipóxia e nefrocalcinose (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012).

2. A anemia de origem renal

A fibrose do tecido renal pode induzir à síntese insuficiente de eritropoetina (EPO). A anemia de origem renal pode ocorrer em estágios mais avançados da DRC felina, indicando também um importante fator prognóstico, visto que o hematócrito (HCT) tende a diminuir conforme a progressão da doença. Os gatos que sofrem dessa condição tendem a um prognóstico desfavorável com redução da qualidade de vida (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A anemia de origem renal geralmente é normocítica, normocrômica e arregenerativa e é uma consequência multifatorial, relacionada à deficiência de eritropoetina, inibidores urêmicos da eritropoiese, redução do tempo de vida das hemácias e deficiências nutricionais comuns aos pacientes que apresentam DRC (BABITT; LIN, 2012).

O manejo da anemia de origem renal pode ser feito com agentes estimulantes da eritropoiese, sendo a eritropoietina humana recombinante a mais utilizada na medicina felina. Adicionalmente à terapia com a EPO, é recomendada também a suplementação do ferro nas fases iniciais do tratamento (EATROFF et al., 2012).

3. A ureia e a uremia na DRC felina

A ureia é sintetizada no fígado a partir do metabolismo proteico, filtrada pelos glomérulos e parcialmente absorvida nos túbulos proximais e distais e sua concentração sérica está diretamente relacionada à capacidade renal de excretá-la, podendo também ser regulada pela microbiota intestinal quando esta promove redução da absorção de amônia para a circulação (RUBERTI, 2022).

A azotemia renal acontece quando o parênquima renal já não é capaz de cumprir as necessidades do sistema excretório e as toxinas urêmicas ficam retidas no organismo (COWGILL,

2003). Valores elevados de ureia podem causar desequilíbrios metabólicos, eletrolíticos e ácido-base ameaçadores para a vida do paciente (LANGSTON; COWGILL; SPANO, 1997).

As toxinas urêmicas são responsáveis pela destruição prematura e inibição da produção dos eritrócitos, além de também afetar as plaquetas e causar uma trombocitopenia urêmica, interpretando também um papel crucial na anemia de origem renal (EATROFF et al., 2012).

4. A creatinina na DRC felina

A creatinina e o SDMA são considerados os principais marcadores para a doença renal crônica felina e servem como padrão de estadiamento da doença, conforme *o IRIS Staging of CDK 2023*. A principal via de excreção da creatinina é glomerular, podendo ocorrer também nos túbulos proximais e em pacientes com DRC o declínio de sua excreção leva à lesão renal (KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2020).

O aumento da creatinina e ureia séricas associado à baixa densidade urinária são comumente utilizados para o diagnóstico da DRC. A creatinina é um marcador mais eficaz do que a ureia ao estimar a taxa de filtração glomerular, embora não seja um marcador preciso (SPARKES et al., 2016).

5. O Potássio na DRC Felina

O potássio (K) é excretado majoritariamente pelos rins e está comumente diminuído em cães e gatos com doença renal crônica (RUBERTI, 2022). Sua diminuição na DRC se dá por deficiências na ingestão, vômito, ou por sua perda na urina, podendo ocorrer também pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SIEBERG; QUIMBY, 2020).

A hipocalcemia pode piorar a função renal e está presente em aproximadamente 20% a 30% dos gatos com DRC, sendo identificada inclusive nos estágios iniciais da doença (POLZIN, 2011). Cerca de 95% do K corporal está localizada nos tecidos musculares, de modo que sua depleção pode causar anorexia, vômito e fraqueza muscular e sua suplementação é benéfica no tratamento da hipocalcemia secundária renal (SIEBERG; QUIMBY, 2020).

A hipocalcemia pode gerar sinais clínicos como ataxia, fraqueza, ventroflexão cervical, constipação, poliúria, polidipsia e arritmias cardíacas, podendo diminuir a qualidade de vida dos pacientes doentes renais crônicos (SIEBERG; QUIMBY, 2020).

Embora a hipocalcemia não seja considerada um fator prognóstico para a DRC felina, a normalização das concentrações séricas de potássio parece melhorar a função renal, de modo que sua suplementação deve ser encorajada quando necessária (SIEBERG; QUIMBY, 2020).

6. O Cálcio e o Fósforo na DRC Felina

O cálcio (Ca) é um importante eletrólito para a conservação da função muscular, atividade enzimática, função neuromuscular e coagulação sanguínea, além de ser o principal componente dos ossos (FINCH, 2016). Os rins exercem importante papel na homeostase do cálcio, principalmente sob a influência do PTH, que promove reabsorção de cálcio nos túbulos proximais e evita sua excreção urinária (FINCH, 2016). Além disso, os rins são responsáveis pela síntese do calcitriol, forma ativa da vitamina D3, que aumenta a absorção intestinal do Ca e do P no duodeno (FINCH, 2016).

Alterações nos níveis séricos de Ca podem ser encontradas na doença renal crônica devido ao seu metabolismo regulatório em par com o fósforo, uma vez que a hiperfosfatemia induz a liberação do PTH, responsável por aumentar a reabsorção intestinal, renal e óssea do cálcio (FINCH, 2016).

A hiperfosfatemia está relacionada a mortalidade em gatos com DRC (KUWAHARA et al., 2006) e, em um estudo, o aumento de 1 U do P sérico no momento do diagnóstico representou um aumento de 11,8% no risco de morte de gatos com DRC (BOYD et al., 2008). A retenção de P ocorre por uma diminuição da sua depuração na DRC e, em função do aumento compensatório da secreção de PTH e FGF-23 e do conseqüente aumento da excreção renal de P, e sua concentração plasmática geralmente encontra-se dentro dos limites da normalidade nos estágios iniciais da DRC (FREITAS, 2010). Na DRC, a secreção de PTH aumenta como uma resposta mal adaptativa para estimular a excreção de P nos rins doentes (GEDDES; ELLIOTT; SYME, 2015).

7. O papel do Paratormônio na regulação Cálcio-Fósforo

O paratormônio (PTH) é produzido pelas glândulas paratireoides e tem um papel importante na regulação do cálcio, mantendo sua concentração no meio extracelular e tendo sua secreção influenciada pelas concentrações séricas do fósforo (BARBER, 2004).

O PTH é considerado uma importante toxina urêmica e sua excreção exacerbada no hiperparatireoidismo renal secundário (HPTS) é capaz de levar a perda adicional de néfrons, além de desempenhar papel importante na homeostase do cálcio e do fósforo séricos, sendo a hipocalcemia iônica e a hiperfosfatemia fatores estimulantes para o aumento da secreção do PTH (GIOVANINNI, 2010).

O FGF-23 é um hormônio considerado como marcador precoce das desordens metabólicas minerais que ocorrem na DRC felina, uma vez que esse hormônio promove a fosfatúria e seus níveis se elevam em situação de hiperfosfatemia, a fim de promover a excreção renal do fósforo (MIYAKAWA, 2022). No estudo realizado por (GUTIERREZ et al., (2005), a hiperfosfatemia só foi observada em pacientes com estágios avançados de DRC enquanto os níveis de FGF-23 sofreram

alterações nos estágios iniciais da doença. Em humanos com DRC, o aumento sérico de FGF-23 antecedeu o aumento do PTH intacto (AKALIN et al., 2014).

Quando o parênquima funcional renal é reduzido pela doença renal, o P é retido já que sua excreção é limitada pela deficiência da TFG (GEDDES; ELLIOTT; SYME, 2015). A ingestão de P altamente disponível em excesso está correlacionada a lesão ou disfunção renal em gatos (DOBENECKER et al., 2018). A retenção de P é um dos principais fatores implicados no desenvolvimento das anormalidades do DMO-DRC e do HPTS (WATANABE, 2020).

A retenção do fósforo causa inibição da enzima 1α -hidroxilase renal, reduzindo a capacidade da produção do calcitriol. Esse mecanismo leva à redução da absorção intestinal do cálcio e reduz a reabsorção óssea do cálcio. Além disso, supõe-se que o fósforo tem um efeito direto na secreção do PTH e no estabelecimento do HPTS, embora esses mecanismos não sejam bem conhecidos (WATANABE, 2020).

De forma contrária, a hipocalcemia é o principal estímulo primário para a hipersecreção do PTH e o receptor de cálcio nas paratireoides é inibido com a hipocalcemia, sinalizando para a liberação do PTH na corrente sanguínea. Dessa forma, quando há hipercalcemia, o receptor se ativa e inibe a secreção do PTH (WATANABE, 2020).

8. Hiperparatireoidismo Renal Secundário

O hiperparatireoidismo renal secundário (HPTS) é uma importante complicação da DRC, sendo comum em cães e gatos doentes, de modo que a hipocalcemia e a hiperfosfatemia persistentes nestas condições estimulam a atividade das glândulas paratireoides, causando hiperplasia das mesmas e a secreção excessiva do PTH, caracterizando o hiperparatireoidismo renal secundário (DE BRITO GALVAO et al., 2013).

Estudos recentes apontam o papel do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) no desenvolvimento do HPTS, visto que ele promove fosfatúria e tem um importante papel na homeostase do fósforo, atuando em conjunto ao PTH para aumentar a fosfatúria (WATANABE, 2020).

O tratamento do HPTS consiste principalmente no controle a hiperfosfatemia, que indiretamente reduz a liberação do PTH. O calcitriol também pode ser suplementado visando reduzir os níveis de PTH (PARKER; GILOR; CHEW, 2015).

9. Doença mineral óssea associada à doença renal crônica

A hipocalcemia presente na doença renal crônica estimula a secreção do PTH, que atua sobre os osteoclastos e induz a reabsorção óssea do cálcio. Esse mecanismo pode desencadear o que

conhecemos como doença mineral óssea da doença renal crônica (DMO-DRC) (FINCH, 2016). Uma vez que o calcitriol é ativado nos rins, a função renal prejudicada pode reduzir a absorção de cálcio no trato gastrointestinal e nos túbulos renais, estimulando a atividade do PTH na reabsorção óssea, quando a concentração do PTH é baixa, o calcitriol atua aumentando a captação mineral a partir do tecido ósseo (FINCH, 2016).

A deficiência de vitamina D pode ocorrer em cães e gatos conforme a DRC progride e reabsorção renal mediada pelo PTH também sofre ação da vitamina D, uma vez que ao promover a reabsorção do cálcio, estimula-se a conversão do calcitriol (CHACAR et al., 2019).

A DMO-DRC pode ser considerada uma consequência do HPTS, visto que culmina do desequilíbrio da ação do calcitriol e do PTH e do metabolismo Cálcio-Fósforo. O aumento da reabsorção óssea causa lesão na matriz óssea e leva à perda da densidade, aumentando a fragilidade óssea. Em gatos, a DMO-DRC raramente é relatada (CHACAR et al., 2019).

Diante disso, embora pouco relatada na medicina felina, a existência da DMO-DRC nesta espécie destaca a importância da mensuração do PTH, vitamina D3, Cálcio e Fósforo em gatos doentes renais crônicos.

CAPÍTULO 2

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é a doença renal mais comum em gatos e é definida pela presença de alteração estrutural e/ou funcional em um ou ambos os rins que persiste por mais de 3 meses (BARTGES, 2012). A DRC pode resultar de qualquer condição que cause danos progressivos e irreversíveis nos rins e está intimamente ligada a uma série de alterações decorrentes da diminuição da função renal (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A *International Renal Interest Society* (IRIS) propõe uma classificação dos pacientes com DRC em quatro níveis de gravidade baseada no nível da creatinina sérica, além do sub estadiar a doença pela presença de proteinúria renal e hipertensão arterial sistêmica. A concentração de creatinina plasmática ou sérica é amplamente utilizada como teste de função renal na rotina clínica veterinária e é um marcador substituto para a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) (FINCH; SYME; ELLIOTT, 2018).

Nenhum parâmetro, quando analisado de forma isolada, consegue prever o tempo de sobrevivência de gatos com DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Estudos feitos nos últimos 15 anos identificaram alguns fatores de risco ligados a progressão da DRC felina como a proteinúria, o nível de fósforo e creatinina plasmática (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Uma das principais consequências da perda de função renal é a retenção de fósforo (P) gerando uma hiperfosfatemia que, apesar de presente desde os estágios iniciais da DRC, é compensada por aumento da secreção do fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23) e do paratormônio (PTH), que promovem fosfatúria pelos néfrons remanescentes (CUSTÓDIO et al., 2013).

Distúrbios minerais e ósseos são complicações comuns da DRC, associados a redução de qualidade de vida e aumento de morbidade em humanos (CUSTÓDIO, 2018). A condição sistêmica de distúrbios no metabolismo mineral, doença óssea e mineralização extra esquelética causada pela DRC tem sido denominada de distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) (VAN DEN BROEK et al., 2017).

A DMO-DRC parece causar danos ao parênquima renal que contribuem para a progressão da doença, embora esses mecanismos não sejam completamente compreendidos (GEDDES; ELLIOTT; SYME, 2015). Vários são os fatores implicados na fisiopatologia do DMO-DRC, mas destaca-se principalmente a diminuição da eliminação renal do P com consequente hiperfosfatemia, a diminuição da produção do calcitriol pelo rim e a hipocalcemia resultante destes dois processos (CUSTÓDIO et al., 2013). A hipocalcemia e os baixos índices de calcitriol estimulam a secreção de PTH. O PTH é o principal hormônio envolvido na regulação minuto-a-minuto da concentração

sanguínea de cálcio (Ca) estimulando a sua reabsorção tubular, absorção intestinal indiretamente via calcitriol e a reabsorção óssea de Ca (PARKER; GILOR; CHEW, 2015).

Diante da complexidade dos processos envolvidos no diagnóstico, tratamento e estimativa da sobrevida dos pacientes felinos com doença renal crônica (DRC), este trabalho buscou avaliar se existe uma relação entre as variáveis diagnósticas convencionais e o PTH em gatos em estágios II, III e IV da DRC, a fim de explorar novas possibilidades diagnósticas e prognósticas.

No intuito estabelecer biomarcadores específicos para acompanhar a progressão da DRC, o presente trabalho buscou avaliar por meio da apresentação clínica, exames bioquímicos e ainda a expressão do PTH nos processos envolvidos nesta doença. Especificamente foi investigada a relação entre os níveis de fósforo, hematócrito, potássio, creatinina, ureia, cálcio ionizado e PTH com a gravidade e progressão da DRC em felinos naturalmente acometidos em estágios II, III e IV da classificação da IRIS. Além disso, procurou-se estabelecer uma relação com os parâmetros bioquímicos e outros parâmetros clínicos, como sobrevida, escore corporal, PAS e a mortalidade em gatos naturalmente acometidos.

METODOLOGIA

Critério de seleção dos animais

Os animais foram submetidos à anamnese de rotina e ao exame físico geral e específico, sendo selecionados apenas animais com DRC em estágio 2, 3 e 4. Durante o exame físico foram avaliados: peso, escore de condição corporal (ECC), raça, sexo, estado de hidratação, coloração de mucosas, frequência cardíaca, frequência respiratória e tempo de preenchimento capilar (TPC). Os animais avaliados apresentavam os seguintes sinais clínicos compatíveis com a DRC felina: desidratação, TPC aumentado ou mucosas pálidas.

Foram selecionados 15 gatos adultos ($11 \pm 4,47$ anos), 12 machos e três fêmeas, com ECC variando entre 1 e 9, segundo o Sistema de Determinação de Escore Corporal de Nove Pontos (*WSAVA Nutritional Assessment Guidelines 2011*) (Figura 1). Sendo, 14 animais sem raça definida e um da raça persa, com seus pesos variando $4,07 \pm 1,49$ Kg (Tabela 2)

Figura 1. Sistema de índice de condição corporal para gatos. Fonte: WSAVA *Global Nutritional Assessment Guidelines*.

MAGRO DEMAIS	1	Costelas facilmente visíveis em gatos de pelo curto. Ausência de gordura corporal perceptível. Reentrância abdominal extremamente acentuada. Vértex lombares e asas ilíacas facilmente palpáveis.	
	2	Costelas facilmente visíveis em gatos de pelo curto. Vértex lombares evidentes com cobertura muscular mínima. Reentrância abdominal pronunciada. Ausência de gordura palpável.	
	3	Costelas facilmente palpáveis e com cobertura adiposa mínima. Vértex lombares evidentes. Cintura evidente por trás das costelas. Gordura abdominal mínima.	
	4	Costelas palpáveis com cobertura adiposa mínima. Cintura perceptível atrás das costelas. Discreta reentrância abdominal. Bolsa de gordura abdominal ausente.	
IDEAL	5	Costelas palpáveis sem cobertura adiposa excessiva. Vista de cima, a cintura é observada atrás das costelas. Abdômen retraído quando visto de lado.	
PESADO DEMAIS	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura adiposa. Cintura e bolsa de gordura abdominal perceptíveis mas não evidentes. Reentrância abdominal ausente.	
	7	Costelas difíceis de palpar com moderada cobertura adiposa. Depósito de gordura evidente sobre a região lombar e a base da cauda. Cintura difícil de observar. Evidente abaulamento do abdome. Bolsa de gordura abdominal moderada.	
	8	Impossível palpar as costelas sob a cobertura adiposa muito densa. Cintura inexistente. Evidente abaulamento do abdome com bolsa de gordura abdominal proeminente. Depósitos de gordura na região lombar.	
	9	Costelas impossíveis de palpar sob grossa cobertura adiposa. Depósitos de gordura maciços sobre lombar, face e membros. Distensão abdominal e ausência de cintura. Depósitos de gordura abdominal maciços.	

Delineamento dos grupos

Para o delineamento dos grupos a serem avaliados foi adotado o valor da creatinina para determinação do estadiamento dos animais e os valores da pressão arterial sistólica (PAS), no subestadiamento dos gatos avaliados (GII, GIII e GIV, que no momento da avaliação estiveram ou não apresentando algum grau de desidratação).

Os animais foram estadiados de acordo com a IRIS e divididos em três grupos, conforme Tabela 2:

- Grupo II (GII) – creatinina 1,6mg/dL – 2,8mg/dL – *estágio 2 IRIS*
- Grupo III (GIII) – creatinina 2,9mg/dL – 5,0mg/dL – *estágio 3 IRIS*
- Grupo IV (GIV) – creatinina > 5,0mg/dL – *estágio 4 IRIS*

Tabela 2. Dados individuais do estadiamento em gatos com doença renal crônica dos diferentes grupos.

GII (n=9)					
INDIVÍDUO	RAÇA	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	(1-9) ECC
01	SRD	Macho	16	4,08	5
02	SRD	Macho	10	4,31	2
03	SRD	Macho	10	6,81	6
04	SRD	Macho	15	2,93	3
05	SRD	Macho	15	4,3	4
06	SRD	Macho	17	3,1	2
07	PERSA	Macho	7	2,8	5
08	SRD	Macho	14	4,7	5
09	SRD	Macho	4	4,2	5

GIII (n=3)					
INDIVÍDUO	RAÇA	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	ESCORE (1-9)
10	SRD	Macho	9	8,09	9
11	SRD	Fêmea	10	3,79	3
12	SRD	Fêmea	21	3,10	5

GIV (n=3)					
INDIVÍDUO	RAÇA	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	ESCORE (1-9)
13	SRD	Fêmea	7	3,08	4
14	SRD	Macho	12	2,88	2
15	SRD	Macho	11	4,07	6

A avaliação de pressão arterial sistólica (PAS) foi feita através do método Doppler vascular (Dos Anjos, 2013), usando técnicas de *low stress* segundo o “*AAFP/ISFM Cat Friendly Veterinary Interaction Guidelines: Approach and Handling Techniques*”. Os dados referentes a essa etapa foram anotados individualmente para cada paciente.

Os animais foram subestadiados de acordo com a PAS e para risco de lesão em órgão alvo em normotensos, pré-hipertensos, hipertensos ou severamente hipertensos de acordo com o estadiamento da IRIS (Tabela 3).

Tabela 3. Subestadiamento da DRC felina através da Pressão Arterial Sistólica (PAS) de acordo com o *IRIS Staging of CKD 2023*. Fonte: *IRIS Staging of CKD 2023*.

PAS (mmHg)	SUBESTÁGIO	RISCO DE LESÃO EM ÓRGÃO ALVO
<140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Pré-hipertenso	Baixo
160-179	Hipertenso	Moderado
>180	Severamente hipertenso	Alto

Colheita das amostras

A colheita do sangue para os exames bioquímicos, PTH e hematócrito foi feita por punção venosa periférica na veia cefálica superficial, em volume de 3ml, que foram divididos em dois tubos bioquímicos com gel ativador de coágulo e em um micro tubo de EDTA e encaminhados para análise em laboratórios clínicos.

A coleta dos dados foi feita na Clínica Veterinária Mundo dos Gatos, entre junho de 2022 a junho de 2023, de forma pontual, no momento do atendimento. Todos os pacientes foram previamente diagnosticados com DRC e a maioria encontrava-se estável no momento do atendimento e recebiam algum tipo de tratamento. Animais com suspeita/diagnóstico de hipertireoidismo foram excluídos do estudo. A fim de atingir um estadiamento mais fiel, a colheita das amostras foi priorizada em animais com algum grau de estabilidade da doença.

Para a adoção de tratamento de acordo com o estágio da DRC foram seguidas as recomendações *da IRIS*:

Grupo II – DRC estágio 2

- uso com cautela de fármacos nefrotóxicos;
- correção de anormalidades pré-renal e pós-renal;
- disponibilização constante de água fresca;
- monitoramento dos valores de creatinina para avaliar progressão ou estabilização da doença;
- investigação e tratamento de comorbidades ou complicações;
- tratamento da hipertensão para PAS > 160mmHg ou com evidência de lesão em órgão alvo;
- tratamento da proteinúria (relação proteína:creatinina urinária > 0,4) com dieta terapêutica ou medicação;
- manutenção dos níveis fisiológicos de fósforo (< 4,6mg/dL) através de dieta ou de quelantes do fósforo;
- tratamento da hipocalcemia quando presente;
- tratamento de náusea e hiporexia quando presentes.

Grupo III – DRC estágio 3

- mesmos tratamentos para os animais do grupo II;
- manutenção dos níveis de fósforo abaixo de 5,0mg/dL;
- tratamento da acidose metabólica se presente;
- tratamento da anemia se presente;
- incremento hídrico através de fluidos enterais ou pela via subcutânea para manter a hidratação.

Grupo IV – DRC estágio 4

- mesmos tratamentos para os animais do grupo III;

- manutenção do fósforo abaixo de 6,0 mg/dL;
- considerar o uso de sonda nasogástrica ou esofágica para manter a hidratação, suporte nutricional e administração de medicação quando necessário.

Determinação dos valores de bioquímicos, hematócrito e paratormônio

A análise bioquímica sanguínea se deu pela mensuração de creatinina, ureia, fósforo, cálcio ionizado e potássio. Foram obtidos ainda os níveis séricos de PTH e do hematócrito.

A leitura do PTH foi realizada nos laboratórios parceiros TECSA® – Tecnologia em Sanidade Animal, Belo Horizonte e PetLab Laboratório Veterinário, Brasília. Os valores da creatinina, ureia, fósforo, cálcio ionizado, potássio e hematócrito foram avaliados nos laboratórios parceiros Target – Medicina Laboratorial Veterinária, Brasília e PetLab Laboratório Veterinário, Brasília.

A leitura do HCT foi realizada pela técnica do micro hematócrito, em tubo capilar com leitura em cartão de leitura para micro hematócrito (GONZÁLEZ et al., 2001). O P, iCa e K foram determinados pela técnica do eletrodo íon positivo, utilizando analisador automático de eletrólitos AVL® modelo OMNI-4 (GIOVANINNI et al., 2007);(GONZÁLEZ et al., 2001). A ureia e a creatinina séricas foram mensuradas pela técnica de espectrofotometria em um analisador semiautomático Bio2000® (Bio Plus®, com o uso do conjunto de reagentes Labtest® (GONZÁLEZ et al., 2001). O PTH foi analisado em laboratório pela técnica de imunensaio quimioluminescente altamente sensível em analisador Immulite® 1000 (DUARTE, 2016).

Análise estatística

Todos os dados obtidos foram apresentados como média \pm desvio. Para a avaliação da normalidade, os dados foram avaliados a partir do teste de Kolmogorov-Smirnov. Teste *one-way* ANOVA, com pós teste de Holm Sidak, avaliou os dados em relação aos diferentes grupos. Foi aplicado o teste de correlação de Pearson, entre os valores obtidos para o PTH, em cada grupo, e os valores obtidos: HCT, K, iCa, P, Ureia, Creatinina e PAS. Para obtenção do percentual de óbitos, empregou-se o teste de Kaplan-Meier, com Log-rank e ainda o teste Qui-quadrado, para os diferentes grupos. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ (GraphPad Software, version 6.03 for Windows, La Jolla, CA, USA).

RESULTADOS

Os animais tiveram diagnóstico definitivo para a doença renal crônica (DRC) de acordo com a anamnese (tabela 4) e azotemia de origem renal, comprovada pelo aumento dos valores de ureia e creatinina. A partir do estadiamento dos pacientes conforme a *IRIS*, foram definidos e avaliados diferentes parâmetros para cada um dos grupos GII (n=9), GIII (n=3) e GIV (n=3), conforme Tabela 5.

Tabela 4. Variáveis da anamnese individual dos gatos com DRC para cada grupo.

INDIVÍDUO	HIDRATAÇÃO	GII (n=9)	
		COLORAÇÃO DE MUCOSAS	TPC (segundos)
01	Normohidratado	Róseas	2
02	Desidratado 6 a 8%	Pálidas	> 3
03	Normohidratado	Róseas	1
04	Desidratado 5%	Pálidas	> 3
05	Normohidratado	Róseas	1
06	Normohidratado	Róseas	1
07	Normohidratado	Róseas	2
08	Normohidratado	Róseas	2
09	Normohidratado	Róseas	1
INDIVÍDUO	HIDRATAÇÃO	GIII (n=3)	
		COLORAÇÃO DE MUCOSAS	TPC (segundos)
10	Normohidratado	Róseas	2
11	Desidratado 6 a 8%	Pálidas	> 3
12	Desidratado 5%	Róseas	>3
INDIVÍDUO	HIDRATAÇÃO	GIV (n=3)	
		COLORAÇÃO DE MUCOSAS	TPC (segundos)
13	Desidratado 8 a 10%	Pálidas	>3
14	Desidratado 6 a 8%	Róseas	>3
15	Desidratado 6 a 8%	Pálidas	>3

Tabela 5. Média e desvio padrão dos parâmetros hematimétricos analisados dos gatos com DRC para cada grupo. Letras nas diferentes colunas expressa diferença estatística entre os grupos.

PARÂMETROS	GII (n=9)	GIII (n=3)	GIV (n=3)	Valores de Referência
Hematócrito (%)	35±7,76	27,63±7,16	32,67±5,13	24 - 25
Potássio (mmol/L)	4,25±0,38	4,90±0,2	3,71±0,27	3,6 - 5,5
Cálcio iônico (mmol/L)	2,1±1,93	5,66±0,28	1,03±0,03	1,1 - 1,3
Fósforo (mg/dL)	4,39±1,33	4,92±0,34	14,67±13,21	3,1 - 6,1
Ureia (mg/dL)	78,84±22,65 ^a	106,04±29,44	320±170,11 ^a	32 - 75
Creatinina (mg/dL)	2,04±0,31 ^b	3,33±0,2 ^c	7,06±1,42 ^{bc}	0,8 - 1,6
Paratormônio (pg/mL)	8,41±8,97	5,51±2,69	81,25±133,08	0,00 - 41

A PAS dos animais de cada grupo, apresentou valor acima do valor de referência 120-140 mmHg. Em GII (150,1±23,98 mmHg); GIII (141,3±10,07 mmHg) e para GIV (157,3±6,43 mmHg), conforme Tabela 6.

Tabela 6. Dados individuais do subestadiamento pela PAS em gatos com DRC para cada grupo.

GII (n=9)		
INDIVÍDUO	PAS	SUBESTÁGIO
01	176	Hipertenso
02	132	Normotenso
03	186	Severamente Hipertenso
04	180	Severamente Hipertenso
05	143	Pré-hipertenso
06	140	Pré-hipertenso
07	140	Pré-hipertenso
08	120	Normotenso
09	143	Pré-hipertenso
GIII (n=3)		
INDIVÍDUO	PAS	SUBESTÁGIO
10	152	Pré-hipertenso
11	132	Pré-hipertenso
12	140	Pré-hipertenso
GIV (n=3)		
INDIVÍDUO	PAS	SUBESTÁGIO
13	162	Hipertenso
14	160	Hipertenso
15	150	Pré-hipertenso

A variação evidenciada para o escore de condição corporal foi acentuada para os animais dos diferentes grupos, conforme expresso na Tabela 1. Sendo que em GII, foi observado o ECC variando de 2 (22,22%), 3 (11,11%), 4 (11,11%), 5 (44,44%) e 6 (11,11%). Para GIII, os escores 3, 5 e 9 ocorreram em 33,33% dos animais, cada um destes. Já para os animais em GIV, o escore variou de 2 (33,33%), 4 (33,33%) e 6 (33,33%).

Dentre os valores hematimétricos, foi observado que o HCT dos felinos, dos diferentes grupos (Tabela 5) manteve-se dentro do valor de referência (24% - 45%).

Nos grupos avaliados, tendo como valor definido para o potássio variando de 3,6-5,55mmol/L. Em todos os grupos observou-se normocalemia, conforme Tabela5, com pequenas variações entre eles.

O cálcio iônico dos gatos avaliados, em contraste com o valor de referência 1,1-1,3mmol/L, apresentou grande oscilação entre os grupos, conforme exposto na Tabela 5. Houve hipocalcemia evidenciada em GIV, diferentemente da hipercalcemia dos demais grupos.

Dentre os eletrólitos sanguíneos, o fósforo variou entre os grupos, conforme Tabela 5. Em GII e GIII, os animais apresentaram este eletrólito dentro dos valores de referência, isto é, 3,1 a 6,1 mg/dL. Em GIV, os animais encontravam-se em hiperfosfatemia, estando aproximadamente 140% acima do limite superior (Tabela 5).

Como biomarcador no diagnóstico e monitoramento da DRC, a azotemia foi verificada nos felinos de todos os grupos. Isto, quando adotado para a ureia como valor de referência 32-75mg/dL. Para os valores expressos na Tabela 5 e ainda de acordo com a Figura 2, destaca-se o verificado para os animais de GIII e GIV. Sendo que em GIV, a ureia esteve cerca de 327% acima do limite superior desejável.

A creatinina como metabólito do fosfato e da creatina derivado da metabolização hepática, poderia variar de 0,8-1,6mg/dL. A azotemia foi evidente para os grupos, conforme Tabela 5. Destacando ainda a evidenciação de diferença estatística entre estes. Houve incremento da concentração da creatinina de 27,5% para GII, de 106,25% para GIII e de 342,25% para GIV, quando comparados com valor deste parâmetro em animais hígidos.

Atuando como uma toxina urêmica, o PTH em indivíduos não DRC, apresentaram a concentração sanguínea variando 0,00-41pg/mL. Os animais de GII e GIII encontravam-se como estando dentro do valor normal, conforme Tabela 5 e Figura 2. Já em GIV, o valor expresso foi aproximadamente o dobro do valor de referência, isto é, 98,17%.

Conforme a figura 3 foram apresentados os dados a partir de uma matriz de correlação de Pearson $p \leq 0,05$ entre todas as variáveis dos diferentes grupos. Não foi observada diferença estatística entre os parâmetros de nenhum dos grupos, mas os valores nitidamente apresentaram variações quanto à variação do coeficiente de correlação (r) para os três grupos.

Figura 2. Gráficos representativos dos valores de ureia (A) e creatinina (B) em gatos com DRC para GII, GIII e GIV. $p \leq 0,001$ representa diferença estatística.

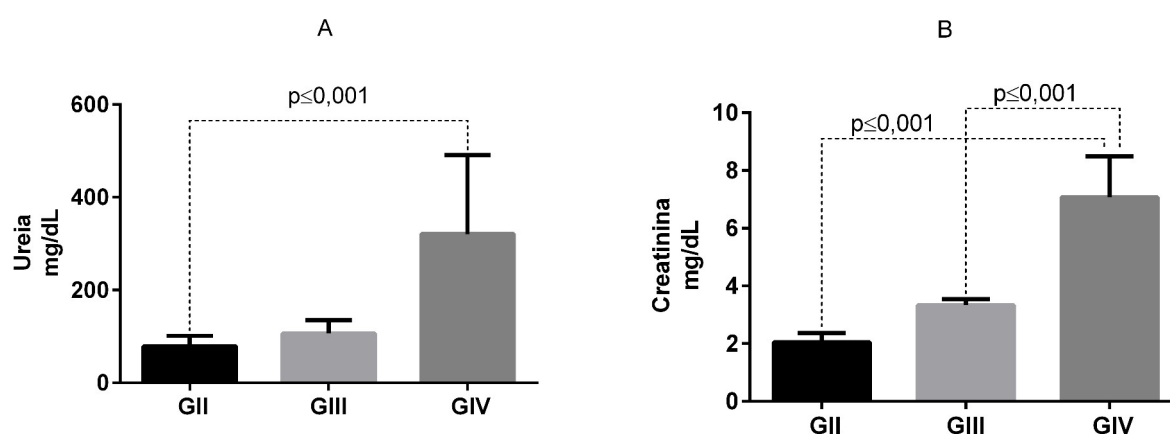
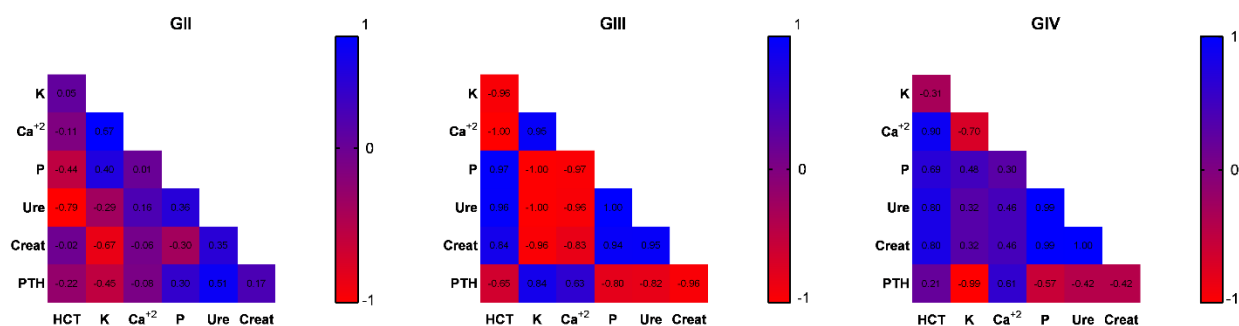
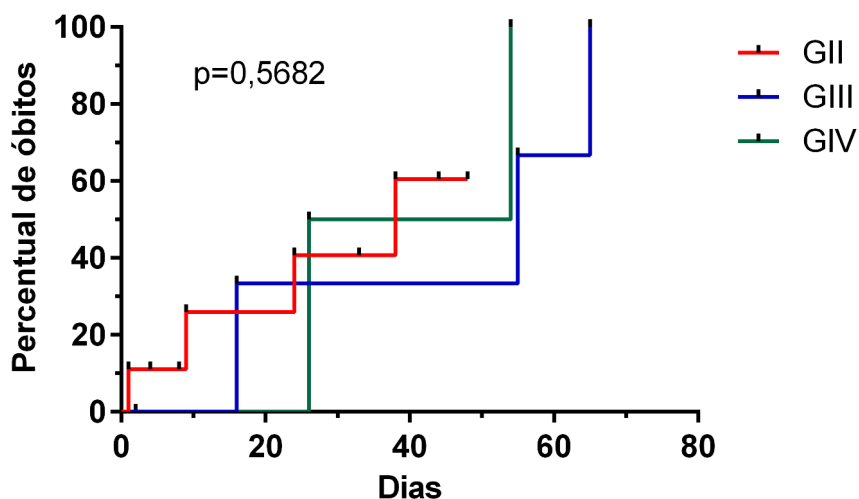


Figura 3. Matriz de correlação entre os parâmetros hematimétricos de gatos com DRC analisados para cada grupo. Teste de correlação de Pearson $p \leq 0,05$.



O percentual de óbitos sinalizou o agravamento e determinou a sobrevivência dos animais DRC, conforme a Figura 4. Destacando que em GII, o predomínio de óbitos ocorreu dentro de um intervalo de 4 a 48 meses, isto para 44,44% dos animais. Em GIII, todos animais vieram a óbito dentro de um intervalo de 16-65 meses após o diagnóstico da DRC. Em GIV, 66,67% dos gatos vieram a óbito dentro de um intervalo de 26-54 meses.

Figura 4. Representação do percentual de óbitos dos gatos avaliados, em meses, após o diagnóstico da DRC. Para GII o intervalo é de 4-48 meses, para GIII o intervalo é de 16-65 meses, para GIV o intervalo é 26-54 meses.



DISCUSSÃO

A anamnese e o exame físico foram fundamentais para o diagnóstico e a boa condução terapêutica dos pacientes com DRC (SILVA, 2018). O escore de condição corporal foi uma ferramenta importante para avaliar a nutrição e o estado corporal dos gatos (CASTRO et al., 2010). O exame físico deve incluir a avaliação da pressão arterial, e a avaliação da hidratação e do estado nutricional do animal (SILVA, 2018). A aferição da pressão arterial sistólica (PAS) deve ser rotineira em gatos com DRC, já que a hipertensão pode levar à lesão em órgãos alvo (SILVA, 2018). Uma vez estadiado, o paciente é subestadiado de acordo com a pressão.

Os animais (GII 22,2%; GIII 66,7% e GIV 100%) apresentavam-se desidratados, com tempo de preenchimento capilar (TPC) aumentado e mucosas pálidas. Os sinais clínicos acompanharam como esperado a evolução da DRC (SPARKES et al., 2016). Gradualmente, a desidratação foi o sinal clínico comum e frequentemente observado em momentos iniciais da DRC. Já a anemia, progrediu juntamente com a DRC, predominando em estágios mais tardios (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011).

A caquexia está relacionada à mortalidade em gatos e humanos com DRC (CASTRO et al., 2010). Estágios avançados da DRC, determinam baixo escore corporal em pacientes felinos quando do diagnóstico (CASTRO et al., 2010). Assim, o escore de condição corporal foi utilizado para determinar a condição física para cada indivíduo, considerando a silhueta, gordura subcutânea, abdominal e a cobertura muscular. Embora não tenha sido evidenciada diferença estatística entre os animais dos grupos avaliados, 75% dos que vieram a óbito, não apresentavam escore corporal ideal. Animais com baixa massa muscular, apresentam níveis subestimados de creatinina, comprometendo tanto a correta determinação do escore), bem como o acompanhamento da progressão da doença renal crônica (KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2020). A perda indevida de proteínas devido à falha da filtração glomerular renal, é considerada fator de predisposição positivo para perda da massa muscular, nos gatos doentes renais crônicos (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012).

A *International Renal Interesting Society* (IRIS) estadiou a DRC felina, considerando quatro estágios, de acordo com os valores da creatinina e do SDMA. Assim, os gatos avaliados foram distribuídos nos estágios 2, 3 e 4. Com maior frequência daqueles em estágio 2. Em sequência, a pressão arterial sistêmica (PAS), da maioria dos gatos doentes renais crônicos avaliados esteve acima do valor de referência, até 140mmHg (SMITH et al., 2021). Comparativamente, entre os grupos, não houve diferença estatística. Coincidindo que a PAS em gatos com DRC severa, foi maior em relação aos não doentes renais crônicos (BIJSMANS et al., 2015). Porém, observou-se uma fraca correlação

entre o aumento dos níveis de ureia e creatinina e a piora da hipertensão em gatos doentes renais crônicos (BIJSMANS et al., 2015). Embora não haja uma relação direta entre a ureia, a creatinina e os valores da PAS, evidenciou-se que a azotemia indica piora da função renal, o que pode agravar a hipertensão (HORI et al., 2018).

De outra forma, tem-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a inflamação, atuantes ativos na progressão da lesão renal (SCHETTINI et al., 2022). A renina, uma enzima de origem renal, é responsável pela clivagem do angiotensinogênio em angiotensina II, importante vasoativo, promove aumento da pressão nos vasos glomerulares, favorecendo retenção do sódio e excreção do potássio (FERREIRA & ZANELLA, 2020). Assim, ativos de relevância na regulação da PAS, quando mecanismos desencadeados pelo SRAA, acentuaram a doença renal, devido ao aumento da pressão capilar intraglomerular, que deteriorou a função renal (FERREIRA & ZANELLA, 2020).

Visando minimizar os danos decorrentes da lesão renal direta (FERREIRA & ZANELLA, 2020), que comprometem continuamente o parênquima renal, foi recomendado o controle da pressão arterial sistêmica. através do uso dos bloqueadores do canal de cálcio (anlodipino) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA's), sendo o benazepril o mais indicado. A telmisartana também pode ser utilizada.

A doença renal crônica (DRC) causou uma série de alterações no equilíbrio hidroeletrolítico, como a acidose metabólica e a hipocalcemia. O hematócrito é um parâmetro sanguíneo que é afetado pela DRC em gatos (DOS ANJOS, 2013). A DRC também afeta os níveis de íons no sangue, como o fósforo, o potássio e o cálcio (GIOVANINNI, 2003).

O hematócrito (HCT) atuou como sinalizador da DRC nos pacientes felinos, principalmente quando bem monitorado. A ocorrência da anemia associa a hipóxia à progressão da DRC, com baixos valores de hematócritos considerados preditivos para o agravamento da doença (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012). Aproximadamente 30-65% dos gatos com DRC desenvolvem anemia, sendo que a falha na produção da eritropoetina causa eritropoiese insuficiente, juntamente com azotemia, que reduz a vida útil das hemácias (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). Conforme a anemia se instala, mecanismos compensatórios geram resposta simpática, aumentam a força de contração, a frequência cardíaca e elevam a pressão arterial sistêmica (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). Nos gatos avaliados, o hematócrito se manteve dentro dos valores de referência para os grupos analisados. De outra forma, foi possível afirmar que alguns pacientes (GIII e GIV), no momento da avaliação, encontravam-se desidratados ($27,63 \pm 7,16\%$ GIII e $32,67 \pm 5,13\%$ GIV), com os seus hematócritos superestimados. Portanto, o monitoramento do HCT durante a DRC é de suma importância para avaliar não apenas a manutenção

da volemia e da eritropoiese, mas também, determinar a necessidade de reposição com análogos da eritropoietina.

Em relação ao potássio, pacientes com hipercalcemia ou hipocalcemia, apresentaram maior taxa de mortalidade (GOGGS; DE ROSA; FLETCHER, 201). A hipocalcemia é uma condição que agrava a situação individual, induzindo acidose metabólica, nefropatia hipocalêmica, fraquezas musculares e arritmias cardíacas (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A hipocalcemia é mais comum em gatos em estágios 2 e 3, e menos comum naqueles em estágio 4 de DRC, devido às falhas graves na filtração glomerular em estágio mais avançado (POLZIN, 2013). A hipocalcemia gera consequências no estado clínico do paciente, indicando a suplementação, através do uso do citrato de potássio, de forma dose dependente, e ainda com grande margem de segurança e eficácia, para atingir níveis séricos desejados (SIEBERG; QUIMBY, 2020). No entanto, no presente estudo, os gatos avaliados dos diferentes grupos, estavam normocalêmicos.

Em conjunto com o aparelho digestório e os ossos, os rins constituem um dos três órgãos que regulam a homeostase do cálcio (FINCH, 2016). Foram considerados agravantes da hipercalcemia na DRC: a redução da filtração glomerular; aumento da reabsorção tubular; redução do armazenamento ósseo, secreção autônoma das glândulas paratireoides, retenção renal do PTH associada deficiência de calcitriol e o aumento dos receptores intestinais para o cálcio (GIOVANINNI, 2010) (VAN DEN BROEK et al., 2017). Os gatos com DRC podem desenvolver hipercalcemia, sobretudo, estabelecer ao certo se a hipercalcemia foi a causa da lesão renal ou o resultado da progressão da DRC tornou-se um desafio (FINCH, 2016). O cálcio sérico tem uma correlação positiva com a taxa de filtração glomerular e uma correlação negativa com a creatinina em estágios avançados da DRC (CHANDRA SAHA et al., 2015). A hipercalcemia é maléfica ao organismo do gato com DRC, desencadeando desregulação na secreção do PTH, formação de urólitos e mineralização vascular e de tecidos moles (FINCH, 2016). Assim, o aumento das concentrações séricas de cálcio total, cálcio ionizado, creatinina, SDMA, fósforo e FGF-23 refletem na progressão da DRC, sugerindo seu valor prognóstico (TANG et al., 2021). Valores elevados de fósforo e reduzidos de cálcio em pacientes DRC estágio IV, fortaleceram a hipótese regulatória da relação cálcio/fósforo na doença renal crônica felina (GIOVANINNI, 2010). O cálcio iônico dos gatos avaliados apresentou oscilação entre os grupos (GII e GIII-hipercalcêmicos/GIV-hipocalcêmicos). A hipocalcemia evidenciada (GIV), pode ser explicada pelo mecanismo regulatório entre o cálcio/fósforo, pois apesar da ausência de diferença estatística, os animais apresentaram hiperfosfatemia acentuada nos grupos GII e GIII. Para quadros de hipercalcemia estabeleceu-se o tratamento com quelantes de cálcio, enquanto para a hipocalcemia, a suplementação deste mineral (CHAVES, 2015).

Os valores de fósforo para os grupos GII e GIII estiveram dentro dos valores de referência. Em GIV, os animais estavam com hiperfosfatemia, aproximadamente 140% acima do limite superior esperado. O valor prognóstico do fósforo é considerado quando relacionado à hiperfosfatemia, juntamente com alta taxa mortalidade e progressão da DRC (KING et al., 2007); (BOYD et al., 2008); (KUWAHARA et al., 2006) explicando a hiperfosfatemia encontrada dos animais do grupo GIV. O fósforo em excesso causa danos à parede endotelial glomerular, comprometendo os rins diretamente (MOON et al., 2019). Com a queda da capacidade de filtração, o acúmulo de fósforo sérico provoca distúrbios endócrinos, através do aumento da secreção do PTH, sendo que gatos com hiperfosfatemia, desenvolvem hiperparatireoidismo renal secundário (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A hiperfosfatemia está associada às desordens minerais ósseas da doença renal crônica (DMO-DRC), juntamente com a mineralização de tecidos moles, sendo suas consequências potencialmente catastróficas ao organismo do gato DRC.

Nos pacientes felinos com DRC, as formas mais eficazes para o controle da hiperfosfatemia são a restrição da ingestão do fósforo e o uso de quelantes do fósforo (SPARKES et al., 2016). Para tanto, as dietas renais são restritas em fósforo e proteínas, além de mais calóricas, e suplementadas com potássio, vitaminas e ácidos graxos ômega (SPARKES et al., 2016). Quando a restrição dietética não é suficiente para controlar os níveis séricos do fósforo, o uso de quelantes de fósforo é considerado (SPARKES et al., 2016).

O diagnóstico precoce da DRC é importante para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. Além da avaliação dos níveis de ureia, outros biomarcadores, como o SDMA, são úteis na detecção precoce da DRC em gatos (DA SILVA DUTRA, 2019); (XAVIER JÚNIOR et al., 2020); (FACHINI et al., 2023). A azotemia é uma condição médica caracterizada por níveis anormalmente elevados de compostos nitrogenados no sangue, como a ureia e a creatinina (WAKI et al., 2010). Existem três tipos de azotemia, dependendo da sua origem: pré-renal, renal e pós-renal. É causada pela incapacidade dos rins de filtrar adequadamente esses resíduos metabólicos do sangue, resultando em uma acumulação de nitrogênio no corpo (WAKI et al., 2010); (DANTAS; KOMMERS, 1997).

Os gatos de todos os grupos estavam azotêmicos, com diferença significativa entre GII e GIV. Os valores aumentados da ureia promovem o agravamento da DRC. No GIV, os valores de ureia estiveram 327% acima do limite superior desejável, ou seja, pacientes em estágios terminais ou com azotemia severa estão susceptíveis aos efeitos das toxinas urêmicas. Valores aumentados de creatinina sérica, ureia e fósforo relacionaram-se com o índice de óbito, no período de 30 dias de acompanhamento (KUWAHARA et al., 2006). A má filtração glomerular presente na DRC prejudica a eliminação das toxinas urêmicas pelos rins (VANHOLDER; VAN LAECKE; GLORIEUX, 2008).

Paralelamente, em humanos, as toxinas urêmicas são causadoras de dano cardiovascular, com grande impacto nas taxas de morbidade/mortalidade (VANHOLDER; VAN LAECKE; GLORIEUX, 2008). Estas toxinas inibem a eritropoiese, com redução da vida útil das hemácias e causam hemorragias do trato gastrointestinal (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). Adicionalmente, o edema pulmonar, a gastrite ulcerativa e hemorrágica são os achados histopatológicos mais comuns encontrados nas lesões urêmicas em gatos (AMBROSIO, 2020). Assim, manejar a uremia no gato DRC é de suma importância para garantir a qualidade de vida, reduzindo a ocorrência dos sinais gastrointestinais como anorexia, vômito e náusea (POLZIN, 2013).

A fibrose tubulointersticial do parênquima renal é a lesão que mais se correlaciona à gravidade da azotemia, hiperfosfatemia e anemia, demonstrando que a injúria direta aos túbulos é a responsável pela má filtração da creatinina, ureia e fósforo (CHAKRABARTI; SYME; ELLIOTT, 2012). A creatinina revelou-se como importante biomarcador renal, sobretudo, devem ser considerados fatores limitantes para obtenção de um valor preciso: a desidratação, o hipertiroidismo, a massa muscular e comprometimento da função hepática (KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2020). Houve incremento da concentração da creatinina de 27,5% para GII, de 106,25% para GIII e de 342,25% para GIV, quando comparados com valor deste parâmetro em animais hígidos, com $p < 0,05$ entre os grupos. A concentração sérica da creatinina esteve intimamente ligada à severidade da DRC, bem como, ao seu prognóstico.

Em relação ao PTH, destacou-se que os distúrbios da homeostase Cálcio/Fósforo desencadeados pela DRC em gatos em estágios avançados causam secreção inadequada do PTH, (PARKER; GILOR; CHEW, 2015). Nos animais do GIV, o valor encontrado para o PTH esteve aproximadamente 98,17% acima do valor de referência (PINEDA et al., 2012). Sugerindo ocorrência de hiperparatireoidismo renal secundário, conforme citado por Pineda e colaboradores (2012). Os valores aumentados no GIV foram consequentes de uma DRC em estágio avançado, com relevante alteração dos valores de cálcio e fósforo, isto em face, a hipocalcemia e hiperfosfatemia. Não foi possível definir o PTH como biomarcador ou fato prognóstico para a DRC. Sobretudo, infere-se que o PTH aumentou a reabsorção renal do cálcio e reduziu a excreção renal do fósforo. Embora não seja rotina clínica a aferição dos níveis de PTH nos momentos iniciais do diagnóstico da DRC felina, seu monitoramento deveria ocorrer em animais com hipocalcemia, hiperfosfatemia e deficiência de calcitriol, persistentes ou graves (PAEPE; DAMINET, 2013). Os valores do PTH subiram antes da ocorrência da azotemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, destacando a importância do seu monitoramento em pacientes doentes renais crônicos (FINCH; SYME; ELLIOTT, 2012).

Diversos foram os fatores de risco envolvidos na progressão da DRC, destacando: os valores bioquímicos da creatinina plasmática, ureia, fósforo e hematócrito (KUWAHARA et al., 2006). O HPTS e o aumento do PTH também foram fatores de risco para a evolução da DRC, uma vez que sua gravidade progrediu com o grau da azotemia (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). O percentual de óbitos acompanhou o agravamento da doença renal crônica (GIII e GIV).

CONCLUSÕES

O paratormônio não teve relação significativa com o hematócrito, ureia, iCa, P e K para os grupos analisados neste estudo. A ureia e a creatinina são metabólitos que atuam como marcadores fiéis para a progressão da DRC, embora não estimem com precisão a taxa de filtração glomerular apresentaram diferença significativa entre os grupos analisados. O PTH não pode ser considerado um biomarcador fiel para a DRC em felinos. Assume-se ainda que alguns pacientes do estudo poderiam estar desidratados no momento da coleta. O hiperparatireoidismo renal secundário deve ser investigado em gatos com DRC. Estudos posteriores se fazem necessários a fim de estabelecer uma conexão sólida entre a DRC felina e o HPTS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKALIN, N. et al. Prognostic Importance of Fibroblast Growth Factor-23 in Dialysis Patients. **International Journal of Nephrology**, v. 2014, p. 1–6, 2014.

AMBROSIO, M. B. Doença renal crônica e uremia em gatos domésticos. **repositorio.ufsm.br**, 18 fev. 2020.

ANJOS, T. M. et al. Avaliação e comparação entre métodos de mensuração de pressão arterial sistólica em gatos hígidos anestesiados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 4, p. 1051–1059, ago. 2014.

BABITT, J. L.; LIN, H. Y. Mechanisms of Anemia in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 10, p. 1631–1634, out. 2012.

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

BIJSMANS, E. S. et al. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 855–861, 27 maio 2015.

BOYD, L. M. et al. Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000–2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1111–1117, 25 set. 2008.

CASTRO, M. C. N. E et al. Escore de condição corporal como indicador do prognóstico de gatos com doença renal crônica. **Ciência Rural**, v. 40, n. 2, p. 335–340, 22 jan. 2010.

CHACAR, F. C. et al. Total serum magnesium in cats with chronic kidney disease with nephrolithiasis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 12, p. 1172–1180, 29 dez. 2019.

CHAKRABARTI, S.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 275–281, 23 mar. 2012.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of Renal Disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 9, p. 629–640, 1 set. 2011.

CHANDRA SAHA, G. et al. **Its Relation to Serum Calcium Level in Advanced Stages of Chronic Kidney Disease** *J Natl Inst Neurosci Bangladesh*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm>.

CHAVES, M. R. Distúrbios metabólicos do cálcio : revisão de literatura. **bdm.unb.br**, 1 dez. 2015.

CONROY, M. et al. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass™ study. **Veterinary Record**, v. 184, n. 17, p. 526–526, 27 abr. 2019.

CORREIA, B. S. Determinação da acurácia do monitor oscilométrico Delta Life modelo DL 1000 na mensuração da pressão arterial em cães anestesiados de diferentes faixas de peso. **Ufrgs.br**, 2017.

COWGILL, L. Advanced Therapeutic Approaches for the Management of Uraemia— ‘*The Met and Unmet Needs*’. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 1, p. 57–67, 25 fev. 2003.

CUSTÓDIO, M. R. CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 1, p. 4–5, 19 abr. 2018.

CUSTÓDIO, M. R. et al. Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 4, p. 308–322, 2013.

da silva dutra 2019. [s.d.].

DANTAS, A. F. M.; KOMMERS, G. D. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. **Ciência Rural**, v. 27, n. 2, p. 301–306, jun. 1997.

DE BRITO GALVAO, J. F. et al. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 134–162, 8 mar. 2013.

DOBENECKER, B. et al. Effect of a high phosphorus diet on indicators of renal health in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 339–343, 1 abr. 2018.

DUARTE, V. S. M. **Diagnóstico laboratorial em cães e gatos**. Disponível em: <<https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/18513>>.

EATROFF, A. E. et al. Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated with intermittent hemodialysis: 135 cases (1997–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 11, p. 1471–1478, 1 dez. 2012.

FACHINI, G. F. et al. Doença Renal Crônica associada ao bem-estar e enriquecimento ambiental direcionada aos Felinos Domésticos (*Felis catus*) - Revisão de Literatura. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 1 jul. 2023.

FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatia diabética. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 3, p. 268-274, 2000.

FINCH, N. C. Hypercalcaemia in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 5, p. 387–399, 3 maio 2016.

FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 10, p. 1326–1335, 15 nov. 2012.

FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 12, p. 1144–1148, 16 dez. 2018.

FREITAS, C. F. H. DE. **Estadiamento da doença renal crônica em felinos**. Disponível em: <<https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/2483>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

GEDDES, R. F.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1494–1501, 25 nov. 2015.

GIOVANINNI, L. H. **Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com doença renal crônica**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 30 set. 2010.

GIOVANINNI, L. H. **Avaliação do cálcio sérico ionizado em gatos sadios e em gatos com insuficiência renal crônica**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 26 jun. 2003.

GIOVANINNI, L. H. et al. Comparação sérica e sangüínea do cálcio ionizado, sódio, potássio e cloreto em felinos pelo método eletrodo íon seletivo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 3, p. 820–823, jun. 2007.

GOGGS, R.; DE ROSA, S.; FLETCHER, D. J. Electrolyte Disturbances Are Associated with Non-Survival in Dogs—A Multivariable Analysis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, 18 ago. 2017.

GONZÁLEZ, F. H. D. et al. **PERFIL BIOQUÍMICO SANGUÍNEO DE CÃES E GATOS NA CIDADE DE PORTO ALEGRE, RIO GRANDE DO SUL**. Arquivos da Faculdade de Veterinária. UFRGS, 2001.

GUTIERREZ, O. et al. Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2205–2215, jul. 2005.

HORI, Y. et al. Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 3, p. 447–452, 2018.

ISAAC, C.; RODRIGUES, S. **Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatias não-diabéticas** Cibele Isaac Saad Rodrigues. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/014.pdf>>.

KASHANI, K.; ROSNER, M. H.; OSTERMANN, M. Creatinine: From physiology to clinical application. **European Journal of Internal Medicine**, v. 72, p. 9–14, fev. 2020.

KING, J. N. et al. Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 5, p. 906–916, set. 2007.

KUWAHARA, Y. et al. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. **Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 8, p. 446–450, 27 ago. 2006.

LANGSTON, C. E.; COWGILL, L. D.; SPANO, J. A. Applications and Outcome of Hemodialysis in Cats: A Review of 29 Cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 348–355, 5 nov. 1997.

MIYAKAWA, H.; HSU, H-H; OGAWA, M; AKABANE, R; MIYAGAWA, Y; TAKEMURA, N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentrations and blood calcium levels in chronic kidney disease cats with upper urolithiasis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 24, n. 12, p. 1245 – 1252, dez 2022.

MOON, H. et al. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end-stage renal disease, and mortality in hospitalized patients. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 362, 18 dez. 2019.

PAEPE, D.; DAMINET, S. Feline CKD. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 1_suppl, p. 15–27, 2 set. 2013.

PARKER, V. J.; GILOR, C.; CHEW, D. J. Feline hyperparathyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 5, p. 427–439, 20 maio 2015.

PINEDA, C. et al. Feline parathyroid hormone: validation of hormonal assays and dynamics of secretion. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 42, n. 4, p. 256–264, maio 2012.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. Em: **Nephrology and Urology of Small Animals**. [s.l.] Wiley, 2011. p. 431–471.

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, p. 205–215, 7 mar. 2013.

REYNOLDS, B. S.; LEFEBVRE, H. P. Feline CKD. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 1_suppl, p. 3–14, 2 set. 2013.

RUBERTI, B. **Caracterização do metaboloma sérico de gatos com doença renal crônica**. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-10052022-111956/en.php>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

SCHETTINI, I. V. G. et al. Renin angiotensin system molecules and chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) in chronic kidney disease patients. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 1, p. 19–25, mar. 2022.

SIEBERG, L. G.; QUIMBY, J. M. Retrospective study of the efficacy of oral potassium supplementation in cats with kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 6, p. 539–543, 15 jun. 2020.

SMITH, J. et al. Placeholder Text: A Study. **The Journal of Citation Styles**, v. 3, 15 jul. 2021.

SILVA, L. S. **Doença renal crônica em felino: relato de caso**. Disponível em: <<https://repository.ufrpe.br/handle/123456789/1547>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

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, p. 219–239, 2 mar. 2016.

TANG, P. et al. Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 1, p. 321–332, 24 jan. 2021.

VAN DEN BROEK, D. H. N. et al. Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 465–475, 12 mar. 2017.

VANHOLDER, R.; VAN LAECKE, S.; GLORIEUX, G. What is new in uremic toxicity? **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 8, p. 1211–1221, 1 ago. 2008.