

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

**O MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO PACIENTE FELINO,
DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO DA *INTERNATIONAL RENAL INTEREST*
SOCIETY (IRIS)**

Daniele Geovani Medeiros Duhart

Porto Alegre

2017/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**O MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO PACIENTE FELINO,
DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO DA INTERNATIONAL RENAL
INTEREST SOCIETY (IRIS)**

Autor: Daniele Geovani Medeiros Duhart

**Monografia apresentada à faculdade de Medicina
Veterinária como requisito parcial para a obtenção da
graduação em Medicina veterinária**

Orientador: Fernanda Vieira Amorim da Costa

Porto Alegre

2017/1

AGRADECIMENTOS

Me tornar Médica Veterinária é a realização de um sonho que eu carrego comigo desde a infância, um sonho que exigiu muito de mim, que me tirou muitas horas de sono e de convívio com as pessoas que eu amo, muitas vezes me fazendo pensar se eu realmente estava seguindo o caminho certo. Hoje, com a proximidade da concretização deste sonho, fica claro que o amor pela profissão que eu escolhi e por todos os animais que passaram e passarão em minha vida, fazem valer a pena cada momento difícil enfrentado durante esta caminhada.

Não há palavras capazes de demonstrar a gratidão que eu sinto pelas pessoas que durante estes anos, se mantiveram ao meu lado e de diversas formas colaboraram para que este dia chegasse. Os gestos de carinho, os conselhos, o amor e a compreensão de todos, foram essenciais para que eu tivesse forças para seguir em frente e jamais serão esquecidos por mim.

Gostaria de agradecer especialmente a minha mãe, Sandra, que lutou de maneira incansável para me oferecer o melhor possível sempre e, principalmente, para me ensinar a ser uma pessoa íntegra. Este momento é todo dedicado a ela, que além de minha mãe, é minha melhor amiga e por quem eu carrego o maior amor do mundo.

Aos meus irmãos, Sonia, Pedro Henrique e Kelvin, carrego por eles um amor infinito e sou muito grata por ter a oportunidade de dividir a minha vida com pessoas tão especiais.

Agradeço também à minha amiga Luciane, principalmente por compreender as minhas ausências durante a graduação. Obrigada pelos tantos anos de amizade, por seguir ao meu lado nos momentos bons e ruins, sempre me dando força.

Às amigas construídas durante a graduação, que fizeram meus dias na faculdade mais leves, com momentos que eu carregarei comigo sempre. Em especial à Bartira, uma pessoa sensacional, amiga com quem eu sempre pude contar e que faz a minha vida mais feliz.

À minha orientadora, Professora Fernanda Amorim, pela orientação e paciência e, principalmente, por ser uma profissional tão dedicada e uma grande inspiração para mim.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os animais que passaram pela minha vida, por me dedicarem um amor tão puro e por terem alegrado até os meus dias mais cinzas. Espero retribuir esse amor todo em forma de muito carinho e dedicação durante toda a minha vida como Médica Veterinária.

“Antes de ter amado um animal, parte da nossa alma permanece desacordada”

Anatole France

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidades estruturais e/ou funcionais de um ou de ambos os rins que estiveram presentes por um longo período, normalmente de 3 meses ou mais. É uma doença extremamente prevalente na população de felinos e uma das razões médicas mais comuns para o atendimento de gatos em idade geriátrica na prática veterinária. A *International Renal Interest Society* (IRIS) sugere um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC. O estadiamento é realizado após o diagnóstico da doença, baseando-se inicialmente na creatinina plasmática em jejum, avaliada em pelo menos duas ocasiões no paciente estável, com posterior subestadiamento com base na presença de proteinúria e pressão arterial sistêmica. O objetivo principal deste sistema é auxiliar no estabelecimento do diagnóstico, do prognóstico e da terapia adequada conforme cada estágio da doença e, assim, retardar a perda da função dos rins e a evolução da doença renal. O tratamento de um animal com DRC inclui três diferentes modalidades, o tratamento específico, a terapia nefroprotetora e o tratamento sintomático e de suporte, cada uma delas apresenta diferente importância de acordo com o estágio da doença que o animal se encontra. Através desta revisão de literatura, abordando o manejo clínico do paciente felino com DRC de acordo com as prioridades preconizadas em cada estágio IRIS, objetiva-se alertar os clínicos de pequenos animais sobre a importância da diferenciação entre os estágios da DRC para se estabelecer condutas terapêuticas adequadas, a fim de melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença, aumentar a expectativa de vida e reduzir as complicações inerentes a sua evolução.

Palavras-chave: doença renal crônica, felinos, estadiamento, manejo clínico.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is defined by abnormalities not only in the structural organization of the organ but also by complications of decreased kidney function of one or both kidneys for a long period of time, usually 3 or more months. It's a very prevalent disease in the feline population and it's found as one of the most common reasons for geriatric attendance in the veterinary practice. The International Renal Interest Society (IRIS) suggests a classification system organized in four evolution states of the disease. The current stage of the CKD is determined after the diagnosis has been done. The initial guideline is the plasmatic creatinine level, which has to be measured with the animal in a fasting state; the amount has to be analyzed at least in two different occasions with the patient being in a stable condition. After that it's possible to evaluate the level of kidney function putting together the level of proteinuria and the systemic arterial pressure. The main reason of this system is to help to establish the diagnosis, prognosis and guide to the right therapeutic line for each stage of the condition, and with such try to reduce the function lost and the evolution of the kidney disease. The therapeutic of an animal with CKD includes three different modalities, the specific treatment, the nephro protective therapy, and a symptomatic support treatment, each one of them provides a different level of importance depending on the stage that the patient found itself. Through this literary review, following the priorities recommended by the IRIS about the clinic management of the feline patient with CKD, the main interest is to inform the clinics professionals of small animals about the importance of the recognition of each phase of the diseases to establish the right therapeutic conduct that will increase the quality of life of the patient, increase his life expectation, reduce de evolution of the disease, and reduce the possible complications of the condition.

Keywords: *conical kidney disease, feline, stages, clinical management*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ênfase ao diagnóstico e à terapêutica em diferentes estágios da doença renal crônica segundo a IRIS	27
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estadiamento IRIS com base na concentração plasmática de creatinina utilizado em gatos.....	19
Tabela 2- Subestadiamento IRIS com base na relação proteína: creatinina urinária (R P/C)...	23
Tabela 3- Subestadiamento IRIS com base na pressão arterial.....	25
Tabela 4- Concentrações de fósforo dentro de intervalos adaptados a gravidade da DRC.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BID	Duas vezes ao dia
C	Complicações extrarrenais detectadas
Cr	Creatinina
CTM	Célula tronco mesenquimal
DRC	Doença renal Crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EPO	Eritropoetina
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
IRA	Insuficiência renal aguda
IRIS	International Renal Interest Society
MA	Microalbuminúria
NP	Não proteinúrico
PAS	Pressão arterial sistêmica
PL	Proteinúrico limítrofe
PTH	Paratormônio
R P/C	Relação proteína creatinina
Sc	Sem complicações extrarrenais presentes
SID	Uma vez ao dia
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TID	Três vezes ao dia
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1	Epidemiologia	12
2.2	Etiologia.....	13
2.3	Fisiopatogenia.....	14
2.4	Prognóstico.....	15
3	Sistema de estadiamento iris.....	17
3.1	Estágios da doença renal crônica, de acordo com o estadiamento IRIS	19
3.2	Subestadiamento IRIS com base na proteinúria.....	22
3.3	Subestadiamento IRIS com base na pressão arterial sistêmica.....	24
4	Tratamento da doença renal crônica de acordo com o estadiamento da IRIS.....	26
4.1	Avaliação renal e terapia específica.....	28
4.2	Avaliação da progressão e terapia nefroprotetora.....	29
4.3	Avaliação do paciente e terapia sintomática.....	34
5	CONCLUSÃO.....	42
6	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO:

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma doença de evolução insidiosa, progressiva e irreversível, muito comum em animais de companhia (GRAUER, 2009). Trata-se da doença renal mais frequentemente diagnosticada em felinos, responsável por índices elevados de morbidade e mortalidade, principalmente em gatos idosos (MCGROTTY, 2008). Atualmente, o termo doença renal crônica é utilizado para definir a presença de lesão renal persistente pelo período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins (POLZIN et al., 2005).

Os rins têm papel de destaque na manutenção da vida, pois desempenham um conjunto de funções que garantem a homeostase do organismo. A DRC é usualmente observada em gatos e independente da etiologia, é caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, que podem evoluir progressivamente para falência renal. Na DRC, ocorre a incapacidade de executar adequadamente as funções de manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, excreção de catabólitos e regulação hormonal. Observa-se que na maioria dos casos, somente após a perda irreversível de mais de 75% da capacidade funcional, inicia-se a manifestação dos sinais de uremia, cuja intensidade varia em cada paciente. O gradual aumento da disfunção renal compromete também a capacidade funcional de outros órgãos, resultando no aparecimento da síndrome urêmica (GALVÃO et al., 2010).

A destruição lenta dos néfrons permite que, naqueles que se mantêm funcionais, ocorra uma hipertrofia compensatória, atrasando a manifestação da doença (POLZIN et al, 2010). No entanto, quando surgem sinais clínicos da doença renal, é um indício de que os néfrons já não possuem capacidade para manter uma função renal adequada (GRAUER, 2009). Esta perda de néfrons funcionais e a consequente diminuição da TFG, leva ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que são, normalmente, eliminadas pelos rins (POLZIN et al., 2010).

A apresentação clínica e os desafios diagnósticos e terapêuticos apresentados pelos pacientes com DRC podem variar muito de paciente para paciente (POLZIN, 2010). A doença muitas vezes progride, de maneira contínua, de um estágio inicial não azotêmico até um estágio terminal de uremia. Em alguns animais essa progressão ocorre rapidamente com o passar de dias ou semanas, ao passo que em outros, é um processo bastante lento, e pode levar anos (CORTADELLAS, 2012; ELLIOTT & GRAUER, 2014).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society - IRIS*) propõe um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em cães e em gatos, com o objetivo de facilitar a aplicação de orientações clínicas adequadas

para o diagnóstico, terapêutica e prognóstico desta doença (IRIS, 2009). O tratamento adequado de um gato com doença renal crônica exige uma compreensão clara das prioridades de diagnóstico e tratamento no estágio da doença, durante o qual o paciente está sendo tratado. Com a atenção adequada dispensada às necessidades específicas de cada paciente, é possível se estender a qualidade e o tempo de vida dos felinos acometidos (AUGUST, 2011).

Por se tratar de uma doença progressiva e irreversível, o objetivo do tratamento da DRC não é a cura do paciente, mas sim promover o retardo na progressão da doença, aumentar o tempo de sobrevivência do animal e mantê-lo com uma boa qualidade de vida (AUGUST, 2016).

Ao oferecer ao paciente a terapia adequada de acordo com as necessidades exigidas em cada estágio da doença, há maior possibilidade de sucesso ao tratamento instituído, propiciando maior qualidade de vida e, quando possível, aumentando a sobrevivência dos gatos acometidos pela doença. Com esta revisão, objetivou-se abordar de maneira clara e objetiva os princípios do tratamento da DRC em gatos, buscando adequar as possibilidades terapêuticas ao estágio da doença no qual o paciente se encontra, por meio da inclusão de três modalidades de tratamento: específico, nefroprotetor e sintomático.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A doença renal crônica é tipicamente progressiva, resultando em morbidade e mortalidade significativas em cães e gatos (MCGROTTY, 2008). É uma doença muito comum em nossos animais de companhia, sendo apontada como a doença renal mais frequentemente diagnosticada (GRAUER, 2009) e a segunda causa de morte mais comum em felinos (SCHENCK & CHEW, 2010). Embora possa ocorrer em gatos de todas as idades, é mais comumente diagnosticada em animais mais velhos, com idade superior a sete anos (DIBARTOLA, 2009). Estima-se que cerca de 1,6 a 20% da população felina e cerca de 31% dos gatos com mais de 15 anos de idade sejam afetados pela DRC (BOYD et al., 2008; POLZIN et al., 2005).

De acordo com alguns estudos realizados, a frequência da DRC é semelhante entre fêmeas e machos, no entanto, verificou-se uma incidência cinco vezes superior em gatos das raças British shorthair, Birmanês, Somali e Angorá (ROSS et al., 2006). Alguns estudos fazem também referência às raças Maine Coon, Abissínio, Siamês e Azul da Rússia (PALACIO, 2010). Num estudo realizado pela IRIS em associação com a Novartis Animal Health Field, através do recolhimento de dados de 132 cães e 789 gatos com DRC a nível mundial utilizando uma base de dados, verificou-se que 51,3% dos gatos eram machos e 48,7% fêmeas. A maioria dos felinos estavam esterilizados (91,2%) e apenas 8,8% permaneciam inteiros. A idade média situava-se nos 13 anos, sendo que 88,3% apresentavam idade superior a seis anos (IRIS, 2004).

A prevalência desta doença tem apresentado uma tendência crescente que pode estar relacionada com uma maior preocupação dos proprietários com a saúde dos seus animais, principalmente dos animais idosos, associado com um maior empenho por parte dos médicos veterinários no diagnóstico das doenças renais (SPARKES, 2006).

2.2 Etiologia

A DRC pode ser de origem congênita, familiar ou adquirida, sendo a última mais frequente. Embora a doença congênita cause aumento transitório na incidência da doença em gatos com menos de três anos de idade, a prevalência aumenta com o avançar da idade, acima de cinco a seis anos. Em populações de idosos nas instituições de referência, a DRC acomete aproximadamente 35% dos gatos (AUGUST, 2011).

A doença pode acometer os glomérulos, os túbulos, o tecido intersticial e/ou os vasos sanguíneos, e as afecções podem ter origem hereditária/congênita, infecciosa e tóxica (toxinas endógena ou exógena), ser imunomediada, por desequilíbrios eletrolíticos (hipercalcemia e hipocalemia no felino), e traumática (POLZIN, 2008). A causa da DRC é geralmente difícil de determinar, no entanto, a nefrite túbulointersticial é mais comumente identificada em gatos com DRC e pode resultar de doença renal policística, necrose tubular e pielonefrite crônica ou nefrite. Outras doenças renais que têm sido associadas ao desenvolvimento de DRC em gatos incluem glomerulonefrite, amiloidose, peritonite infecciosa felina, hidronefrose, linfossarcoma e outras neoplasias renais (GRAUER, 2002).

Principalmente nos estágios iniciais, é de extrema relevância buscar diagnosticar a etiologia da doença renal para tratá-la especificamente embora, na maioria das vezes, a causa não possa ser determinada (BARBER, 2003). Essa dificuldade se dá principalmente pelo fato de os diferentes componentes do néfron serem funcionalmente dependentes. Nesse contexto, é possível que as lesões que afetam uma determinada porção dele, afetem o restante de maneira secundária e, dessa forma, as manifestações clínicas dos diversos tipos de lesões renais sejam similares (CORTADELLAS, 2012).

2.3 Fisiopatogenia

O termo DRC refere-se a qualquer processo patológico em que existe uma perda de função renal devido a um processo prolongado (geralmente com mais de dois meses de duração) e, via de regra, progressivo. A DRC, de maneira geral também produz alterações drásticas na estrutura renal, entretanto a correlação entre alterações estruturais e funcionais no rim ainda é imprecisa. Isto ocorre em parte devido à enorme reserva renal funcional que permite que os gatos pareçam saudáveis por períodos prolongados, mesmo com apenas uma pequena fração do tecido renal funcional, talvez menos de 10%. Assim, a DRC permanece latente por muitos meses ou anos antes de se tornar clinicamente aparente (AUGUST, 2011).

A fisiopatologia da DRC pode ser considerada de natureza orgânica ou de natureza sistêmica. Ao nível renal, as alterações mais relevantes que ocorrem são a perda de néfrons funcionais e a diminuição da TFG. A doença é caracterizada pelo declínio progressivo do número de néfrons sobreviventes, que inicialmente é consequente da doença renal primária do paciente. No entanto, uma vez que o número de néfrons diminui abaixo de uma certa massa crítica, néfrons sobreviventes continuam a ser danificados e perdidos, mesmo se a doença renal primária não for mais ativa. (GRAUER, 2007; BARTGES & POLZIN, 2011).

Atrofia, inflamação, fibrose e mineralização de néfrons são alterações que ocorrem em um primeiro momento após a lesão inicial do órgão e, apesar de visarem à resolução do processo patológico, acabam tendo efeito destrutivo, inviabilizando assim o funcionamento das unidades acometidas. Consoante às alterações mencionadas, ocorrem mudanças compensatórias adaptativas (hipertrofia e hiperplasia) nos néfrons ainda parcial ou totalmente viáveis, que acabam levando a uma lesão adicional nesses néfrons restantes. A associação entre as alterações destrutivas e as mudanças compensatórias que ocorrem progressivamente nos glomérulos, túbulos, vasos e tecido intersticial, leva ao desenvolvimento de nefropatia generalizada crônica (CAMARGO et al., 2006). Assim, as respostas adaptativas renais à perda de néfrons, embora vantajosas a curto prazo pois ajudam a sustentar a função renal total, são deletérias a longo prazo pois levam a uma perda adicional de néfrons e a uma diminuição progressiva da função renal (BARTGES & POLZIN, 2011).

A combinação de diversos fatores leva ao desenvolvimento de hipertensão sistêmica secundária, dentre eles a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a expansão do volume do líquido extracelular, o aumento do débito cardíaco, e o aumento da vasopressina, cuja elevação ajuda a promover vasoconstrição, além de exercer efeito prolongado de reduzir a excreção hídrica pelos rins (ROSS, 1992; SCHIFFRIN et al., 2007). A manutenção da PA acima de 160 mmHg produz dano vascular irreversível e morte de néfrons, contribuindo para a progressão da doença renal (ATKINS e GRAUER, 2007).

A proteinúria renal patológica é causada por alterações estruturais na barreira glomerular que promovem a passagem de uma quantidade maior de proteína em direção ao filtrado glomerular, e a não reabsorção destas proteínas pelos túbulos proximais. Essa passagem de proteínas para a urina pode causar lesões glomerulares e túbulo-intersticiais contribuindo também com a perda progressiva de néfrons funcionais (NELSON & COUTO, 2009).

A redução da taxa de filtração glomerular resulta no aumento da concentração plasmática de substâncias que seriam normalmente eliminadas do organismo pela excreção renal, como amônia, creatinina, gastrina, paratormônio, ureia, ácido úrico, entre outras. Os efeitos tóxicos do acúmulo dessas substâncias acarretam uma variedade de sintomas, conhecidos como síndrome urêmica. Dentre os componentes da síndrome urêmica incluem-se o desequilíbrio do metabolismo de sódio e água, a anemia, a intolerância aos carboidratos, os distúrbios neurológicos, os distúrbios do trato gastrointestinal, a osteodistrofia, a disfunção imunológica e a acidose metabólica (NELSON & COUTO, 2009).

Os rins também funcionam como órgãos endócrinos, e catabolizam vários hormônios peptídicos e, por consequência, a DRC também cursa com distúrbios hormonais. Ocorre, por

exemplo, diminuição da produção da eritropoietina (EPO) e calcitriol, contribuindo para o desenvolvimento de anemia não regenerativa e hiperparatireoidismo, respectivamente. A diminuição do metabolismo e aumento da concentração de paratormônio também contribuem para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário (NELSON & COUTO, 2009).

2.4 Prognóstico

O prognóstico da DRC é bastante variável, considerando principalmente o fato de que a taxa de progressão da doença apresenta diferenças individuais entre os pacientes (COUTO, 2015). Além disso, ele pode ser influenciado por diversos fatores, como a qualidade dos cuidados médicos proporcionados e o grau de envolvimento do proprietário. Uma avaliação minuciosa do paciente é a melhor forma de estabelecer um prognóstico mais exato (POLZIN et al., 2005).

O prognóstico em animais que sofrem de doenças renais é mais preciso se for baseado em três variantes: a gravidade da disfunção, a resposta ao tratamento e os achados histopatológicos renais (GRAUER, 2009). O prognóstico favorável, bom ou excelente, indica recuperação provável, enquanto o prognóstico mal ou grave indica que a recuperação é improvável. Na DRC, a perda de função renal é irreversível, logo a recuperação nestes casos refere-se a melhorias das alterações bioquímicas e dos sinais clínicos (POLZIN et al., 2005).

Os fatores mais importantes no estabelecimento do prognóstico em pacientes com DRC compreendem o tipo de doença renal primária, a gravidade e a duração dos sinais clínicos e complicações resultantes da uremia, a probabilidade de melhoria da função renal (reversibilidade, principalmente das afecções pré-renais, pós-renais e renais adquiridas), a gravidade da destruição funcional renal, a velocidade de evolução da doença com ou sem tratamento, e a idade do paciente (POLZIN et al., 2005).

Tradicionalmente, o diagnóstico da DRC era baseado na demonstração de azotemia associada à perda da capacidade de concentração da urina. Entretanto, isso implicava na obtenção do diagnóstico apenas após a perda de $\frac{3}{4}$ da massa renal funcional, o que reduzia muito as possibilidades de alteração do curso da doença e, em muitos casos, oferecia prognóstico reservado (CORTADELLAS, 2012).

Diante disso, o diagnóstico precoce é fundamental, já que existe uma relação direta entre a gravidade da doença e a taxa de sobrevivência. Na espécie felina, os animais diagnosticados com azotemia leve apresentam média de sobrevivência superior a 3 anos,

enquanto os que apresentam azotemia moderada sobrevivem por aproximadamente 22 meses e os casos mais graves possuem sobrevivência próxima de um mês (BOYD et al., 2012).

Os animais com DRC estável sem sinais clínicos de uremia geralmente têm um bom prognóstico a curto prazo. Já os gatos com sinais clínicos graves de uremia apresentam um prognóstico reservado a mal. No entanto, é melhor determinar se a função renal e os sinais clínicos podem melhorar com o tratamento, antes de estabelecer o prognóstico a curto prazo. Se o tratamento produz melhorias, este prognóstico pode passar de reservado a bom (POLZIN et al., 2005).

A gravidade da doença no momento do diagnóstico pode ser estabelecida em função dos critérios da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS). Esse sistema de classificação distingue vários estágios da DRC segundo a concentração de creatinina. Ainda, nesta classificação proposta pela IRIS, há os subestágios e esses estão relacionados à proteinúria renal e à hipertensão arterial sistêmica, considerados como fatores independentes de progressão da DRC (GRAUER & ATKINS, 2007) e que interferem negativamente no prognóstico quando presentes, exigindo intervenção terapêutica específica (POLZIN, 2008).

As alterações do estado mental dos pacientes com DRC geralmente estão associadas a mal prognóstico a curto prazo. Outros sinais que podem surgir incluem: fraqueza dos membros, ataxia, tremores, convulsões e mioclonias. Em casos de DRC avançada, os pacientes podem apresentar sinais neurológicos cíclicos e episódicos. A gravidade e progressão destes sinais se relacionam diretamente com o desenvolvimento da uremia (POLZIN et al., 2005). Outros achados que justificam um mal prognóstico incluem anemia intratável grave, incapacidade de manter o equilíbrio eletrolítico e a azotemia progressiva, apesar da terapia de fluido e do manejo médico conservador (COUTO, 2015).

É de extrema relevância para o desfecho final, que os médicos veterinários procurem diagnosticar esta condição precocemente, além de tratar e corrigir os fatores acima mencionados de maneira agressiva. Os gatos com DRC têm uma sobrevida após diagnóstico amplamente variável, dependendo, principalmente, da identificação precoce e da abordagem terapêutica adequada para cada caso específico (LITTLE, 2012).

3 Sistema de estadiamento IRIS

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society - IRIS*) foi fundada no ano de 1998 no oitavo *Annual Congress of the European Society of Veterinary Internal Medicine*, em Viena, Austria, para o avanço do conhecimento científico das doenças renais em pequenos animais. Dezesete nefrologistas veterinários independentes, vindos de 8 países, participam do comitê da IRIS, com a missão de auxiliar os profissionais a melhor diagnosticar, compreender e tratar a doença renal canina e felina (NELSON & COUTO, 2015).

O primeiro sistema de estadiamento tem sido utilizado por membros da IRIS e refinado com base em sua utilização. Baseado em sistemas utilizados em medicina humana, o estadiamento da DRC deve ser visto como um trabalho em progresso. A medida em que mais informações forem publicadas, a partir de estudos envolvendo diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença, modificações a esse sistema de estadiamento e novas recomendações de tratamento serão realizadas (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

O sistema de estadiamento proposto para a DRC, se aplica apenas a pacientes com doença estável. Em outros tipos de doenças que afetem a função renal, a concentração plasmática de creatinina pode mudar drasticamente ao longo de curto período de tempo, não sendo adequado este estadiamento nessas circunstâncias. É importante diferenciar a causa da azotemia em azotemia pré-renal, renal ou pós-renal. Quando causada por uma doença renal primária, cabe ao médico veterinário determinar se a doença é aguda, crônica descompensada ou crônica. É possível que casos de doença renal aguda ou crônica descompensada evoluam e se estabilizem em DRC após quatro a oito semanas de tratamento, sendo possível utilizar o estadiamento proposto nesse momento (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

A creatinina plasmática é utilizada como principal marcador para o estadiamento, considerando-se que este é o teste de função renal ao qual o médico veterinário tem mais fácil acesso. O sistema de estadiamento seria aprimorado se um método prático fosse projetado para ajustar a concentração de creatinina plasmática levando em consideração o escore de condição corporal e a massa muscular, já que estes controlam a produção de creatinina. Essa correção está disponível na medicina humana, porém na prática veterinária observa-se uma maior complexidade para se criar sistemas mais apropriados (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

O estágio da DRC é atribuído com base no nível de função renal. A determinação da TFG é aceita como a melhor medida da função global do rim. O ideal seria determinar a TFG pelo método de depuração plasmática, em substituição a concentração sérica de creatinina

plasmática como critério de estadiamento, entretanto, ainda há limitações técnicas e econômicas para o seu uso na prática. A avaliação de métodos práticos para a mensuração da TGF que possam ser aplicados a rotina clínica em geral está em andamento, e representará grande avanço na nefrologia veterinária (POLZIN et al., 2005; ELLIOTT & WATSON, 2010).

O diagnóstico de um animal com suspeita de DRC não deve ser baseado somente nas concentrações séricas de ureia e creatinina, devendo incluir histórico clínico, exame físico completo, exames laboratoriais, mensuração da pressão arterial e, em algumas situações, exames de imagem e biópsia renal. Uma avaliação adequada permite a detecção de complicações relacionadas com a doença como proteinúria, anemia e hipocalemia além de possíveis comorbidades. Concluída a avaliação adequada, a gravidade da doença é estabelecida em função dos critérios da IRIS (CORTADELLAS, 2012).

Para o estadiamento da doença, a IRIS propõe um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em gatos (Tabela 1) (IRIS, 2009). Estes estágios foram estabelecidos principalmente de acordo com as concentrações séricas de creatinina, pois esse marcador de taxa de filtração glomerular (TFG) ainda é considerado a melhor variável laboratorial para emprego na rotina da clínica (POLZIN et al., 2005). Os valores de creatinina sérica devem ser obtidos no paciente em jejum e hemodinamicamente estável, em dois ou três momentos diferentes ao longo de algumas semanas (POLZIN, 2008).

Tabela 1-Estadiamento IRIS com base na concentração plasmática de creatinina utilizado em gatos.

Estágio	Creatinina	Tecido renal funcional	Azotemia
I	< 1,6 mg/dL	Variável	Não Azotêmico
II	1,6 a 2,8 mg/dL	33%	Azotemia leve
III	2,9 a 5,0 mg/dL	25%	Azotemia moderada
IV	> 5,0 mg/dL	10%	Azotemia grave

Tabela adaptada de IRIS, 2013

Uma vez incluído em um estágio, o paciente deve ser substadiado quanto à gravidade da proteinúria, de acordo com os valores da razão proteína-creatinina urinária e da pressão arterial sistêmica. É de suma importância que esses parâmetros sejam avaliados, considerando que a proteinúria e a hipertensão arterial sistêmica podem ocorrer separadamente ou em conjunto em qualquer fase da DRC (ELLIOTT e GRAUER, 2014). Além disso, ambos são conhecidos fatores de risco independentes para lesão renal progressiva em medicina humana,

que justificam protocolos de tratamento específicos, e é presumível que o mesmo ocorra em pacientes na medicina veterinária. Observa-se que pacientes com proteinúria e/ou hipertensão podem apresentar manifestações clínicas relacionadas a esses aspectos já nos estágios precoces da doença, assim como podem progredir rapidamente para maior perda de massa renal funcional (POLZIN, 2008; POLZIN et al., 2009).

3.1 Estágios da doença renal crônica, de acordo com o estadiamento IRIS

O estágio I da DRC define-se por estado não azotêmico com alguma alteração renal presente, tal como inabilidade renal de concentração urinária, proteinúria renal e alterações renais ao exame de imagem e de biópsia (IRIS, 2009). É a fase inicial em que o tecido renal está sendo danificado, mas os processos compensatórios geralmente mascaram a lesão e minimizam os sinais clínicos e laboratoriais. Embora a azotemia esteja ausente, os animais começam a perder capacidade de concentração urinária; isto é manifestado com poliúria e polidipsia. Testes de diagnóstico, tais como urinálise, imagem renal, biópsia renal e/ou aferição da TFG, são geralmente necessários para detectar a presença de uma doença renal nesta fase (ELLIOTT & WATSON, 2010).

Sendo assim, para um felino ser classificado no estágio I, outras situações anormais devem ser detectadas para que haja suspeita de doença renal. Estas incluem: (1) inadequada capacidade de concentração urinária na ausência de uma causa identificável extra-renal, (2) detecção de proteinúria renal, (3) alteração em exames de imagem (tamanho, ecogenicidade, forma), (4) resultados anormais da biópsia renal, ou (5) aumento da concentração de creatinina (mesmo permanecendo dentro do intervalo de referência) em amostras seriadas (ELLIOTT & WATSON, 2010).

A taxa de sobrevivência para gatos com DRC está significativamente associada à azotemia e à proteinúria e gatos diagnosticados cedo no curso da doença tem uma sobrevida maior que os gatos diagnosticados com azotemia grave (SYME, 2006). Assim, pode-se esperar um prognóstico ainda melhor para gatos diagnosticados na fase não-azotêmica da doença, uma vez que a intervenção terapêutica precoce pode prevenir ou retardar a progressão e as complicações da doença (LEES et al., 2004).

Como não há frequência de sinais clínicos em pacientes durante o estágio I de DRC, exames especializados frequentemente não são realizados e a doença não é reconhecida por meses ou mesmo anos. O uso de painéis bioquímicos de rotina e urinálise em pacientes com

mais de 10 anos de idade, aumenta a probabilidade de identificar casos de DRC nesta fase (CORTADELLAS, 2012).

Já no estágio II, há presença de discreta azotemia em avaliações seriadas (creatinina sérica de 1,6 mg/dL a 2,8 mg/dL para gatos). Assim como os pacientes no estágio I, gatos em estágio II não apresentam manifestações clínicas de disfunção renal, à exceção de poliúria e polidipsia. Ocasionalmente, gatos com DRC em estágio II podem apresentar perda de peso e apetite seletivo; contudo, na presença de complicações da DRC, tais como pielonefrite e nefrolitíase, as manifestações clínicas podem se tornar mais evidentes (POLZIN et al., 2005).

Nesse estágio, a desidratação pode estar presente e geralmente ocorre de forma pontual em algum momento em que ocorreu a limitação quanto à ingestão de água ou a perda de água por processos gastroentéricos, por exemplo (POLZIN, 2008). As manifestações clínicas associadas à desidratação incluem letargia, fraqueza e constipação – principalmente em gatos - e a azotemia pré-renal pode predispor à lesão renal aguda (POLZIN, 2008).

É possível detectar alterações decorrentes dos fatores de progressão da doença renal, tais como o hiperparatireoidismo secundário/hiperfosfatemia acidose metabólica e hipocalcemia, e esta última é mais frequente no felino. Ainda, a retenção de fósforo no sangue ocorre de forma gradativa devido à diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular.

Especificamente nos felinos, pode-se observar o aumento da concentração sérica de paratormônio (PTH), mesmo na presença de concentrações séricas de fósforo na faixa de normalidade (KIDDER & CHEW, 2009).

Vale ressaltar que os felinos desenvolvem a acidose em estágios anteriores quando comparados aos cães, e esse fato pode estar relacionado com a capacidade maior de absorção renal de bicarbonato que os cães apresentam (POLZIN et al., 2000). A hipocalcemia crônica acomete 20 a 30% dos gatos com DRC e pode comprometer em graus variados a função do rim e das musculaturas cardíaca e esquelética. As manifestações clínicas provenientes da hipocalcemia ocorrem quando a concentração de potássio é inferior a 2,5 mEq (MAY & LANGSTON, 2006).

Quando o paciente atinge o estágio III da doença, há azotemia em grau moderado (creatinina sérica entre 2,9 mg/dL e 5,0 mg/dL para gatos). O paciente poderá apresentar manifestações sistêmicas da perda de função renal. A progressão da DRC nos pacientes desse estágio geralmente está ligada aos mecanismos de progressão espontânea da doença (autoperpetuação), mas pode também se relacionar às causas desencadeantes (WAKI et al., 2010).

Todas as alterações laboratoriais mencionadas nos estágios I e II ocorrem de forma mais marcante, inclusive com manifestações clínicas, tornando-se necessária a introdução de terapia mais intensa. A desidratação nesse estágio ocorre de forma crônica e não mais pontual. Ademais, os rins apresentam comprometimento importante da função tubular de reabsorção de água, resultando em poliúria mais intensa do que a polidipsia compensatória (CORTADELLAS, 2012). Esses pacientes podem apresentar azotemia pré-renal associada, o que favorece o desenvolvimento de lesão renal por má perfusão, originada por causas diversas de desidratação, como vômito, diarreia, febre, limitação ao acesso a ingestão de água, estresse, entre outros (POLZIN et al., 2005; MAY & LANGSTON, 2006).

Sabe-se que a proteinúria de origem renal é decorrente de alterações estruturais na barreira glomerular, que causam a passagem de maior quantidade de proteína em direção ao filtrado glomerular, e/ou decorrência da não reabsorção destas proteínas pelos túbulos proximais (GREGORY, 2009). Logo, observa-se uma presença mais significativa de proteinúria no estágio III que nos estágios anteriores, devido à redução na massa renal funcional (ELLIOTT & WATSON, 2010). A proteinúria pode diminuir à medida que se agrava a perda da função renal e, por isso, pode ser menos frequente em animais nos estágios mais avançados (Polzin et al., 2005).

Ainda no estágio III, atenção especial deve ser direcionada à acidose metabólica, pois essa condição, além de causar aumento do catabolismo proteico, também está relacionada com alterações cardiovasculares, desmineralização óssea, osteodistrofia renal, exacerbação da azotemia, aumento do catabolismo de proteína da musculatura esquelética e alterações do metabolismo intracelular, além do aumento da amoniogênese renal e da consequente lesão das células tubulares (POLZIN, 2007).

A anemia compromete a qualidade de vida dos cães e gatos nos estágios III a IV da DRC. O tratamento é indicado quando o hematócrito for inferior a 20% e o paciente apresentar manifestações clínicas que possam ser atribuídas à anemia, tais como perda de apetite, letargia e fraqueza. É importante ressaltar a necessidade de se investigar outras causas da anemia como má nutrição, hiperparatireoidismo, infecção concomitante, deficiência de ferro, etc (CORTADELLAS, 2012).

O estágio IV caracteriza-se pela presença de intensa azotemia (creatinina sérica superior a 5,0 mg/dL para cães e gatos). Fase em que o número de néfrons encontra-se muito reduzido e assim compromete-se de sobremaneira as várias funções dos rins. A manifestação clínica é mais exacerbada e também mais refratária à terapia. Nesse estágio, além das alterações sistêmicas presentes nos estágios anteriores, o paciente apresenta diversas manifestações

sistêmicas da uremia devido a importante perda da função renal, que pode estar relacionada à falência renal como, por exemplo, alterações gastrointestinais, neuromusculares ou cardiovasculares. Nesta fase, que também se denomina falha renal crônica, é preciso compreender que a possibilidade dos néfrons remanescentes hiperfuncionais preservarem a função renal é remota (POLZIN et al., 2005).

3.2 Subestadiamento com base na proteinúria

A proteinúria é característica da presença de doença glomerular e está associada com a progressão da doença renal (BARTGES, 2012). Geralmente, é detectada em exame de urina de rotina e pode ter causas pré-renais, renais intrínsecas ou pós-renais. Causas de proteinúria pré-renal incluem hemólise e hiperglobulinemia. A proteinúria renal é considerada de origem glomerular ou mais raramente intersticial. A proteinúria pós-renal é a mais comum e geralmente está relacionada a infecção do trato urinário inferior (BARTGES, 2012).

O subestadiamento com base na proteinúria refere-se somente a proteinúria de origem renal, portanto, as causas pré-renais e pós-renais devem ser descartadas para que o sistema de estadiamento possa ser utilizado de maneira adequada. Assim, é importante que após um achado positivo de proteinúria numa urinálise com avaliação rotineira a partir de fitas reagentes, seja desencadeada uma investigação mais aprofundada. É importante determinar se a proteinúria é transitória ou persistente, realizando ao menos três testes com intervalo de duas semanas entre eles, com posterior confirmação com um teste mais específico, como teste do ácido sulfossalicílico, avaliação da relação proteína- creatinina urinária (R P/C), ou avaliação da microalbuminúria (MA) (CORTADELLAS, 2012).

Em muitas ocasiões, a proteinúria renal patológica pode estar associada a fenômenos de hiperfiltração glomerular, ou a lesões tubulares que impeçam a reabsorção de proteínas. Assim, infere-se que animais com doença renal progressiva apresentarão aumento na gravidade da proteinúria, e que o mesmo não ocorrerá em pacientes com função renal estável. Além disso, o excesso de proteínas na urina pode causar lesões glomerulares e túbulo- intersticiais, o que contribui com a perda progressiva de néfrons funcionais (CORTADELLAS, 2012).

A importância da proteinúria como indicador prognóstico e alvo terapêutico (visando desacelerar a progressão da doença) tem sido reconhecida apenas recentemente e estimula a discussão sobre qual quantidade de proteína na urina é normal. De acordo com a IRIS (2013), os pacientes com DRC, após serem estadiados, devem ser divididos em razão da proteinúria a partir da R P/C (Tabela 2).

Tabela 2- Subestadiamento da IRIS com base na relação proteína: creatinina urinária (R P/C).

Valores de R P/C	Interpretação
< 0,2	Não proteinúrico
0,2 a 0,4	Proteinúria limítrofe
> 0,4	Proteinúrico

Tabela adaptada de IRIS, 2013.

Tendo estadiado o animal como proteinúrico ou limítrofe, a ação exigida depende do estágio da DRC no qual o animal se encontra, de acordo com a concentração de creatinina plasmática. Esses pacientes podem ser classificados como microalbuminúricos no teste ERDTM (teste rápido para detecção da albumina) (IRIS, 2009). Estudos realizados demonstraram que a MA e a proteinúria são comumente observadas em gatos com uma variedade de doenças, no entanto, verificou-se que em alguns casos, um valor de R P/C positivo correspondia a um teste de MA negativo. Estes resultados demonstram que a determinação de MA não deve ser utilizada como determinante única de proteinúria (SPARKES & MARDELL, 2006).

Os pacientes com proteinúria no limite devem ser reavaliados após dois meses para serem reclassificados apropriadamente. A classificação pode mudar devido ao curso natural da doença ou em resposta ao tratamento devendo, portanto, ser monitorizada regularmente por medição da relação R P/C (Polzin et al., 2005; IRIS, 2009).

3.3 Subestadiamento com base na pressão arterial sistêmica

Embora exista controvérsia, na espécie felina, a hipertensão arterial é definida como uma pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg, em animais tranquilos e sujeitos a medições repetidas de pressão arterial (HENIK et al., 2005). A hipertensão arterial, tanto nos animais como nos seres humanos, pode ser classificada como primária, ou secundária a outro processo. Nos gatos, ela tem sido considerada mais frequentemente como secundária a outras doenças como DRC, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo, diabetes mellitus, feocromocitoma, obesidade, acromegalia e hemorragia intracraniana, ao contrário do que ocorre em humanos, nos quais é mais frequente a hipertensão primária (GRAUER & ATKINS, 2007).

Embora o mecanismo exato responsável pelo desenvolvimento da hipertensão em felinos ainda seja desconhecido, suspeita-se do envolvimento de uma combinação de cicatrização capilar glomerular e arteriolar, diminuição da produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais, responsividade aumentada aos mecanismos normais ativação do SRAA, secundária a excreção de sódio comprometida e secreção excessiva de renina. O aumento da secreção de renina leva à elevação da produção de angiotensina II e aldosterona. Para além do seu efeito vasopressor, a angiotensina II também tem efeito direto na estimulação do sistema nervoso simpático, aumentando o tônus vascular, que na DRC provoca vasoconstrição da arteríola eferente, contribuindo para a hipertensão intraglomerular (GRAUER & ATKINS, 2007).

A DRC comumente resulta em hipertensão arterial. Cerca de 60% dos gatos doentes renais apresentam elevação na pressão sanguínea (ACIERNO & LABATO, 2005) que causa efeitos deletérios em importantes órgãos como cérebro, coração, olhos e aumenta a progressão da injúria renal (BARBER, 2003). Como principais sinais clínicos relacionados com hipertensão arterial sistémica podem surgir: sinais oculares como cegueira súbita com pupilas dilatadas, edema, descolamento de retina, hifema ou hemorragia retinianas e tortuosidade dos vasos da retina, sopro cardíaco sistólico e ritmo de galope, e sinais neurológicos como convulsões e letargia (BARBER et al., 2006).

A IRIS recomenda a medição da pressão arterial em todos os pacientes com DRC. A maior disponibilidade de técnicas de medição indireta da pressão arterial na prática veterinária torna esta variável e de fácil avaliação. Diversos métodos estão disponíveis para a determinação deste parâmetro, não existindo ainda uma abordagem padronizada. No entanto, seria importante para os profissionais a padronização das técnicas que utilizam na sua prática (Elliott & Watson, 2010). Também ainda não existe acordo geral quanto aos valores de pressão arterial considerados elevados nos animais. É provável que com mais estudos os intervalos de referência atualmente utilizados sejam alterados (POLZIN et al., 2005). O subestadiamento com base na pressão arterial tem em conta a sua medição e a presença ou ausência de lesões nos órgãos-alvo, como se verifica na Tabela 3 (ELLIOTT & WATSON, 2010).

Tabela 3- Subestadiamento da IRIS com base na pressão arterial.

Risco	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Classificação de acordo com evidências de complicações extrarrenais
Mínimo	< 150	< 95	Mínimo risco de lesões em órgãos alvo Altamente improvável que se evidenciem lesões extrarrenais
Baixo (B)	150 a 159	95 a 99	Risco baixo de lesões em órgãos- alvo Se complicações extrarrenais não forem vistas (BSc) Se evidências de complicações renais forem vistas (BC)
Moderado (M)	160 a 179	100 a 119	Risco moderado de lesões aos órgãos- alvo Se complicações extrarrenais não forem vistas (MSc) Se evidências de complicações extrarrenais forem vistas (Mc)
Alto (A)	≤ 180	≤ 120	Alto risco de lesões aos órgãos-alvo Se complicações extrarrenais não forem vistas (ASc) Se evidências de complicações extrarrenais forem vistas (Ac)

Tabela adaptada de CORTADELLAS, 2012.

C= Complicações extrarrenais detectadas; Sc =Sem complicações extrarrenais presentes

Tal como é realizado para a documentação da proteinúria, a persistência da pressão arterial e dos riscos devem basear-se em múltiplas determinações (de preferência, várias visitas do paciente à clínica em diferentes dias, mas é aceitável se for feita durante a mesma visita com pelo menos duas horas entre determinações). Para estas medições, os pacientes devem estar num ambiente calmo. A persistência deve ser avaliada em dois meses nos pacientes com risco moderado, ou em uma a duas semanas se existe risco elevado (IRIS, 2009). No entanto, se estão presentes lesões nos órgãos-alvo, a demonstração da persistência da pressão arterial não é necessária e o tratamento deve ser instituído rapidamente. Se não existem evidências de lesões em órgãos extra-renais, deve ser realizada uma monitorização dependente da percepção do risco de desenvolvimento de tais alterações (Elliott & Watson, 2010).

Quando está presente, a HAS pode contribuir para a perda progressiva de néfrons, causando danos glomerulares irreversíveis através do aumento da pressão intraglomerular e desenvolvimento de glomeruloesclerose, afetando negativamente o prognóstico (GRAUER & ATKINS, 2007; POLZIN et al., 2005).

4 Tratamento da doença renal crônica de acordo com o estadiamento da IRIS

As diretrizes de prática clínica atual para diagnóstico, prognóstico e tratamento de DRC em gatos são em grande parte baseadas no estágio da doença, de acordo com o sistema de estadiamento recomendado pela IRIS. O tratamento da DRC deve se adequar a cada caso em particular e depende principalmente da gravidade da doença e da disponibilidade do tutor e do paciente em seguir o tratamento que, provavelmente, incluirá vários fármacos durante o resto da vida do animal, requererá avaliações médicas relativamente frequentes e representará considerável investimento tempo e de dinheiro (CORTADELLAS, 2012).

As opções de tratamento para cães e gatos com DRC devem incluir tanto terapias específicas dirigidas a doenças renais primárias tratáveis, terapias nefroprotetoras que retardem a progressão da doença e o manejo clínico conservador. O tratamento é estabelecido com base em resultados de uma avaliação diagnóstica minuciosa do paciente, incluindo a história médica, achados de exames físicos, determinação da pressão sanguínea, hemograma, exames bioquímicos (incluindo creatinina sérica, fósforo, cálcio, albumina, sódio, potássio e bicarbonato de sódio), análise e cultura de urina e diagnóstico por imagem. Quando possível, a urina deve ser coletada por cistocentese, especialmente quando se realizam culturas de urina. Dependendo dos resultados desses exames, estudos adicionais podem ser indicados, como a biópsia renal. Os achados anormais da avaliação diagnóstica identificam áreas potenciais para intervenção terapêutica (POLZIN, 2011).

No momento em que se desenvolveu a azotemia, pode-se supor que cerca de 75% dos néfrons funcionais foram perdidos, mas mesmo nesta fase, inicialmente os sinais clínicos serão relativamente leves ou mesmo inexistentes. Se uma doença subjacente pode ser diagnosticada e um tratamento específico pode ser proposto, isso certamente proporcionará benefícios significativos na prevenção de progressão adicional da doença, mas em muitos gatos (se não em todos), a doença irá progredir, embora mais lentamente. Sendo assim, a atenção deve ser focada em intervenções terapêuticas que ajudem a diminuir a perda progressiva de néfrons (SPARKES, 2006).

À medida em que ocorre a progressão da doença, existe uma crescente probabilidade do desenvolvimento de sinais de uremia, relacionados com importante diminuição da função renal e, assim, conforme os gatos progridam através da doença nos estágios III e IV, há uma necessidade crescente de fornecer terapia sintomática e de suporte para abordar as manifestações clínicas e, de certa forma, uma menor ênfase nas terapias para retardar a

progressão da doença, uma vez que isso se torna mais difícil na doença renal avançada (SPARKES, 2006).

Figura 1- Ênfase ao diagnóstico e à terapêutica em diferentes estágios da doença renal crônica segundo a IRIS.

Há três grupos de considerações diagnósticas e terapêuticas relacionadas, com a importância de cada grupo refletida na espessura da seta correspondente no diagrama.

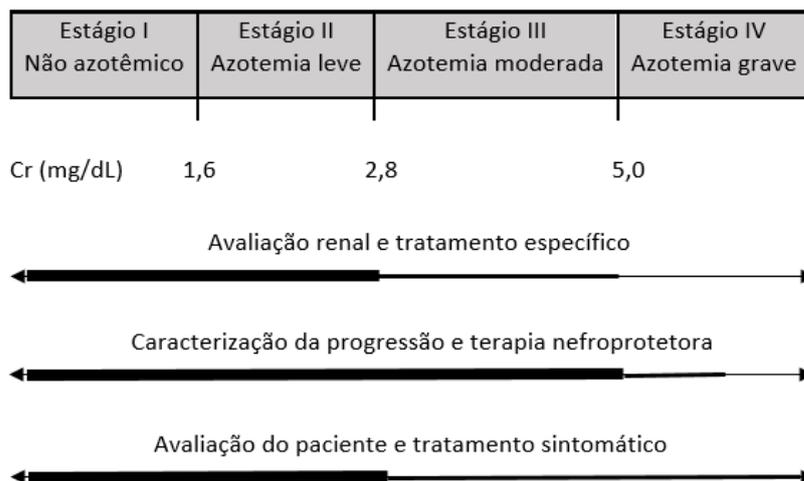


Figura adaptada de AUGUST, 2016.

A terapêutica de um animal com DRC inclui três diferentes modalidades, incluindo o tratamento específico, a terapia nefroprotetora e o tratamento sintomático e de suporte, e cada uma delas apresenta diferente importância de acordo com o estágio da doença em que o animal se encontra, como demonstrado na Figura 1. Como as anormalidades clínicas têm uma variedade de causas, sendo algumas presentes apenas em determinadas fases da DRC, uma diferente ênfase é exigida no diagnóstico e nas terapias a serem instituídas à medida que a doença progride (AUGUST, 2016).

4.1 Avaliação renal e terapia específica

Toda a DRC é causada por uma doença renal primária. Embora muitas vezes não seja possível identificar a causa primária da doença renal, a identificação da doença renal primária é um foco importante nos estágios iniciais da doença, principalmente no estágio I e início do estágio II. Exemplos de avaliação renal que podem ser adequados nestes estágios iniciais incluem imagens dos rins (estudos radiográficos com ou sem contraste, ultrassonografia),

análise de urina com testes específicos de proteinúria e cultura de urina e biópsia renal. (CORTADELLAS,2012; AUGUST, 2011).

As causas conhecidas de DRC que podem ser diagnosticadas através desta abordagem incluem doenças do compartimento macrovascular (por exemplo, hipertensão sistêmica, coagulopatias, hipoperfusão crônica), compartimento microvascular (por exemplo, hipertensão sistêmica e glomerular, glomerulonefrite, defeitos congênitos e amiloidose), compartimento intersticial (por exemplo, pielonefrite, neoplasia, uropatia obstrutiva, e nefrite imunomediada) e compartimento tubular (por exemplo, defeitos de reabsorção tubulares, nefrotoxicidade crônica de baixo grau, uropatia obstrutiva). Essas condições podem ser adquiridas ou hereditárias. Uma variedade de raças são afligidas com DRC hereditária que pode ter achados clínicos e histopatológicos patognomônicos, incluindo a amiloidose nos gatos Absínios e doença renal policística nos gatos da raça Persa (AUGUST, 2016).

A terapia específica é definida como o tratamento que visa a eliminação da doença renal primária. O objetivo da terapia específica é reduzir a lesão causada pela doença renal primária, a fim reduzir o dano renal subsequente, evitando a progressão da DRC para estágios posteriores. Exemplos de terapia específica incluem terapia antibiótica em casos de DRC causada por pielonefrite, anti-hipertensivos para gatos com nefropatia hipertensiva, restrição dietética de cálcio para animais com nefropatia hipercalcêmica, medicamentos imunossupressores para glomerulonefrites por formação de complexos imunes e abordagem cirúrgica para uropatia obstrutiva (ELLIOTT & GRAUER, 2014; AUGUST, 2016).

Com a evolução da doença para os estágios finais, há cada vez mais fibrose intersticial, também denominada nefrite intersticial crônica, a qual tem relação direta com a magnitude do declínio da TFG e indireta com o prognóstico do paciente (AUGUST, 2011). Essa é a alteração morfológica do rim de pacientes em estágio III e IV da doença, independente da causa primária. Logo, é improvável que se obtenha indícios quanto à identidade da doença primária nesses estágios. Assim, a avaliação renal e a terapia específica são de baixa prioridade para gatos em estágios avançados da doença (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

4.2 Avaliação da progressão e terapia nefroprotetora

Uma consideração fundamental no tratamento de gatos com DRC é a natureza progressiva da doença. Como a única terapia efetiva para uremia em estágio final (fluidoterapia intensiva, transplante renal e/ou hemodiálise) é geralmente muito dispendiosa, o objetivo da

terapia deve ser prevenir a progressão da DRC através dos estágios da IRIS até o estágio final da uremia (AUGUST, 2011).

Existem várias razões pelas quais a função renal se deteriora progressivamente em um animal com DRC. Conforme descrito anteriormente, no estágio I e no início do estágio II, o objetivo da terapia específica é minimizar os danos que ocorrem em consequência da doença renal primária. No entanto, existem processos adicionais que contribuem para a destruição progressiva do tecido renal nos estágios intermediários da DRC, como anormalidades causadas pela alteração nos mecanismos de regulação da homeostase renal (por exemplo, complicações da disfunção renal, tais como hipertensão arterial sistêmica e hiperfosfatemia) e alterações adaptativas do tecido renal remanescente (por exemplo, hipertensão glomerular e proteinúria associada (AUGUST, 2016).

Esses dois tipos de processos são comuns à DRC independentemente da causa primária e levam a um ciclo vicioso de auto-perpetuação, referida como progressão inerente da doença renal. A intervenção terapêutica adequada pode modificar as adaptações renais e restringir a extensão de algumas complicações da disfunção renal, limitando teoricamente a lesão renal progressiva e interrompendo esse ciclo vicioso. Embora a taxa de declínio progressivo da função renal varie, os estudos até o momento sugerem que a progressão inerente ocorre em todos os animais nos estágios II a III da doença, embora num processo lento em muitos gatos (AUGUST, 2016).

A caracterização da taxa de progressão da DRC através de determinações seriadas da creatinina plasmática é de alta prioridade neste momento. As medidas que podem retardar a progressão inerente são referidas como terapias nefroprotetoras, e estas incluem restrição dietética de fósforo, administração de calcitriol, suplementação dietética com óleo de peixe, agentes anti-hipertensivos em animais com pressão arterial elevada e terapia antiproteinúrica (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

O controle dos níveis de fósforo representa uma parte importante do tratamento da DRC, devido aos efeitos negativos da hiperfosfatemia na progressão da doença. Esses efeitos se dão devido ao fato de que a retenção de fósforo favorece o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário renal e a formação de complexos Ca-P, os quais precipitam-se no interstício renal, provocando fibrose intersticial e atrofia dos túbulos renais. Visando evitar o desenvolvimento do HPTS, propõe-se manter as concentrações de fósforo dentro de intervalos adaptados à gravidade da DRC, sendo recomendados os valores expostos na Tabela 4 (CORTADELLAS, 2012).

Tabela 4- Concentrações de fósforo ideais relacionadas a gravidade da DRC.

Estágio- IRIS	Concentração de fósforo
II	2,5 a 4,5 mg/dL
III	2,5 a 5,0 mg/dL
IV	2,5 a 6 mg/dL

Tabela adaptada de CORTADELLAS, 2012.

A homeostase de fósforo é feita mediante o equilíbrio entre a absorção gastrointestinal de fósforo contido na dieta, a excreção renal e movimento do fósforo através dos líquidos intra e extracelulares. Conseqüentemente, o primeiro passo para diminuir os níveis de fósforo em animais com a função renal diminuída, é reduzir a quantidade de fósforo na dieta. Como as proteínas são a principal fonte de fósforo, a redução proteica na dieta implica na redução de aporte de fósforo (CORTADELLAS, 2012).

O melhor modo de diminuir o aporte de fósforo na dieta é administrar um alimento adjuvante para pacientes doentes renais. As dietas terapêuticas atuais contém menor quantidade de proteínas, fósforo e sódio e maior presença de fibras solúveis, vitaminas do complexo B, antioxidantes, potássio e ácidos graxos ômega 3, favorecendo também, o controle de outros processos que contribuem para a progressão da DRC, como a hipertensão e a proteinúria. Como alguns pacientes não aceitam bem a dieta renal por sua baixa palatabilidade, pode-se tentar oferecer dieta caseira com restrição de fósforo e suplementação de óleo de peixe, que é uma importante fonte de ômega 3 (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

Normalmente, a dieta permite normalizar os níveis de fósforo em animais com hiperfosfatemia leve a moderada mas, à medida em que a doença progride e a hiperfosfatemia torna-se mais grave, pode ser necessário utilizar quelantes de fósforo, que devem ser administrados juntamente com todas as refeições. Estes compostos fixam o fósforo no intestino, impedindo sua absorção (SPARKES, 2006). Quelantes de fósforo contendo acetato de cálcio, carbonato de cálcio ou hidróxido de alumínio podem ser administrados numa dose inicial de 30mg/kg, que deve ser aumentada caso seja necessário para atingir o efeito desejado. Quelantes contendo cálcio devem ser evitados principalmente em animais que estejam recebendo calcitriol, devido ao risco de hipercalcemia (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

A DRC prejudica a produção de calcitriol, e a deficiência de calcitriol também é um fator que pode promover o hiperparatireoidismo secundário renal. Os rins são responsáveis pela conversão de 25-hidroxicoalciferol em seu metabolito mais ativo, 1,25-dihidroxicoalciferol ou calcitriol. O calcitriol é o principal hormônio renal responsável pelo

metabolismo do cálcio, além de modular a atividade da paratireoide, exercendo um mecanismo de retroalimentação negativa sobre a secreção de PTH (AUGUST, 2011).

Estudos sobre a administração de calcitriol em pacientes felinos ainda divergem, porém há resultados demonstrando que a sua utilização associou-se com o aumento de apetite e atividade física, assim como aumento da interação com os proprietários e melhora da expectativa de vida dos pacientes (CORTADELLAS, 2012).

Antes de iniciar a administração de calcitriol deve-se verificar se a fosfatemia está abaixo de 6,1 mg/dL, pois valores superiores podem inibir a eficácia do calcitriol, além disso, o produto $[Ca] \times [P]$ não deve ser superior a 60 mg/dL, devido ao risco de mineralização de tecidos moles. A dose inicial recomendada é 2,5-3,5 ng/kg/dia e o objetivo do tratamento é normalizar a concentração de PTH, na ausência de hipercalemia. Para avaliar a eficácia do tratamento, é importante monitorar as concentrações de cálcio iônico, fósforo, creatinina, ureia e, se possível, PTH aos sete dias após o início do tratamento com posterior acompanhamento mensal ou bimensal (BARTGES & POLZIN, 2011).

Aproximadamente 20% dos gatos com DRC exibem elevações da pressão arterial, que podem ser observadas em qualquer estágio da doença. A manutenção de valores elevados de PAS produz dano vascular irreversível e morte de néfrons, contribuindo para a progressão da doença renal, sendo associada a um maior risco de crises urêmicas, maior velocidade da progressão da doença e maior taxa de mortalidade (CORTADELLAS, 2012). Animais hipertensos podem permanecer assintomáticos durante meses ou anos, até que o dano tecidual se evidencie e surjam sintomas relacionados aos órgãos-alvo. Estes incluem: sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema urinário e olhos, todos, com vascularização arteriolar tissular importante (CORTADELLAS, 2012).

E apropriado instituir a terapia anti-hipertensiva em gatos com pressão arterial na categoria de risco moderado ou alto e aqueles com baixo risco que apresentam lesões em órgãos alvo. A menos que seja necessária uma terapia de emergência (por exemplo, cegueira aguda devido ao descolamento de retina), é importante documentar pressão arterial elevada em pelo menos duas ocasiões, pois esta terapia é geralmente vitalícia (AUGUST, 2016).

O besilato de anlodipino (di-hidropiridina, antagonista do cálcio de longa duração) é atualmente o medicamento anti-hipertensivo de escolha para gatos e tem provado controlar a PA em gatos com doença renal induzida ou de origem natural (AUGUST, 2011). Entretanto, o anlodipino como medicamento único em animais com doença renal pode expor o glomérulo a pressões mais altas em razão da constrição arteriolar eferente causada por aumentos locais na

atividade do SRAA. Sendo assim, gatos com doença renal podem se beneficiar da associação da terapia com anlodipino e inibidores da ECA (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

Agentes betabloqueadores, como atenolol ou propranolol, podem ser úteis em terapia associativa, especialmente em gatos com hipertireoidismo, porém, são menos efetivos como terapia única. Os inibidores da ECA (por exemplo, enalapril e benazepril) provaram ter eficácia variada em controlar a hipertensão em gatos (STEELE ET AL., 2002), porém, podem ter outros efeitos benéficos, como antagonismo à aldosterona nesses pacientes. Outros agentes orais como a hidralazina, podem ser úteis em algumas situações, porém ainda são necessários mais estudos em relação aos benefícios do seu uso (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

Ao iniciar a terapia anti-hipertensiva, a pressão arterial geralmente deve ser aferida a cada uma a duas semanas para avaliar a resposta à terapia e determinar se podem ser necessários ajustes na doses ou associação com outros fármacos. Se a PAS for controlada adequadamente, deve ser monitorada pelo menos a cada três meses para avaliar se a resposta a longo prazo está dentro dos objetivos preconizados no tratamento. O monitoramento também minimiza o risco de ocorrência de hipotensão; no entanto, a hipotensão é uma complicação incomum de terapia para a hipertensão arterial. Os sintomas clínicos da hipotensão em cães e gatos podem incluir sonolência, letargia, fraqueza e diminuição da capacidade de resposta aos comandos ou estimulação (NELSON & COUTO, 2015).

Outro fator amplamente discutido para o controle da HAS, é a restrição de sódio na dieta. A maioria das dietas comerciais formuladas para cães e gatos com DRC apresentam baixas concentrações de sal. A restrição de sódio pode ter um efeito limitado na pressão arterial sistêmica e em gatos pode contribuir para aumentar a perda urinária de potássio e causar hipocalcemia por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, nesse sentido, a recomendação atual para os animais hipertensos é evitar uma alta ingestão de sal na dieta, sem entretanto, fazer um esforço específico para restringi-la (NELSON & COUTO, 2015; LITTLE, 2012).

Achados recentes sugerem que a proteinúria não é apenas um marcador de gravidade da doença renal, mas também tem valor prognóstico e é um potencial causador da progressão da lesão renal (ELLIOTT & GRAUER, 2014). A proteinúria ($R P/C > 0,4$) está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de estágios avançados da DRC em gatos. Se a proteinúria desta magnitude for persistente e de origem renal em um gato com DRC, o clínico deve considerar a terapia antiproteinúrica. Nessa situação, a terapia é considerada nefroprotetora e, portanto, é de alta prioridade nos estágios II e III da doença (AUGUST, 2011).

Um resultado positivo para proteinúria em um exame de urina com avaliação de teste de rotina constitui o primeiro passo e deve levar o veterinário a avaliar cuidadosamente os achados de sedimentos de urina para determinar se inflamação ou infecção podem ser a causa. Devido a frequentes resultados falsos positivos em testes de rotina com urina de gatos, um resultado positivo deve ser confirmado por um teste mais específico de proteinúria que forneça informações sobre a magnitude da proteinúria, como a medida da relação proteína / creatinina urinária ou avaliação quantitativa da albuminúria. Ao monitorar um paciente felino com proteinúria renal, é importante determinar se a proteinúria é transitória ou persistente (pelo menos dois testes em um intervalo de duas semanas), pois somente a proteinúria persistente justifica a instituição da terapia (LITTLE, 2012).

Como terapia antiproteinúrica o clínico pode utilizar a associação de inibidores da ECA com uma dieta renal com baixa quantidade de proteínas e suplementação de ômega 3 (ácidos graxos poliinsaturados), por exemplo. As dietas renais especialmente formuladas já são suplementadas com ômega 3. Se as medidas acima mencionadas não reduzirem a magnitude da proteinúria para a R P/C alvo de 0,4, a dieta pode ser adicionalmente suplementada com 0,25 g/kg de óleo de peixe, que é uma ótima fonte de ácidos graxos polinsaturados tipo 3 (AUGUST, 2016). Alterações na composição dos ácidos graxos dietéticos podem alterar a hemodinâmica renal e o curso crônico da insuficiência renal (BROWN et al., 1997). Há trabalhos indicando um efeito promissor na suplementação desses ácidos graxos na diminuição da mortalidade e da intensidade das lesões renais, quando comparados à suplementação com outros tipos de ácidos graxos, como os ácidos graxos ômega-6, por exemplo (BROWN et al., 1997; FINCO et al., 1998).

Estudos têm demonstrado que os IECA's são particularmente úteis na redução da pressão intraglomerular e da proteinúria devido aos seus efeitos renoprotetores em gatos com DRC (GRAUER, 2009). A angiotensina II aumenta a vasoconstrição arteriolar eferente, o que contribui para hipertensão intraglomerular e proteinúria, promovendo glomeruloesclerose. Os inibidores da ECA diminuem a filtração de proteínas no espaço de Bowman, reduzindo a pressão hidrostática intraglomerular. O benazepril pode ser utilizado numa dosagem de 0,5-1,0 mg/kg, via oral, SID, sendo bem tolerado por gatos com DRC e apresentando resposta efetiva na diminuição da proteinúria (NELSON & COUTO, 2015).

Determinações seriadas do nível de proteinúria por meio de teste específico para microalbuminúria ou R P/C urinária devem ser utilizadas para avaliar o sucesso da abordagem terapêutica. Embora a terapia nefroprotetora seja uma prioridade elevada nos estágios II e III

da IRIS, torna-se cada vez menos importante no final do estágio IV, pois o foco da terapia torna-se o controle das complicações da uremia (ELLIOTT & GRAUER, 2014).

4.3 Avaliação do paciente e terapia sintomática

A avaliação dos pacientes, que incluem esforços para identificar complicações em desenvolvimento como a hipertensão sistêmica, os distúrbios homeostáticos de potássio, a acidose metabólica, a proteinúria, a anemia e possíveis infecções bacterianas do trato urinário, devem ser executadas de maneira agressiva e prospectiva durante todo o acompanhamento do paciente nefropata, independentemente do estágio IRIS (AUGUST, 2016). À medida que a DRC progride para o estágio IRIS IV, as consequências clínicas da redução da TFG se tornam aparentes e avaliações minuciosas do paciente, seguidas de terapia sintomática apropriada, tornam-se cada vez mais importantes (ELLIOTT & GRAUER, 2014; AUGUST, 2016).

A uremia é um conjunto de sinais clínicos associados a uma grave falha da função excretora renal. A azotemia é o termo que define o aumento das concentrações plasmáticas dos produtos nitrogenados não proteicos, principalmente ureia e creatinina, secundárias à insuficiência da excreção renal. A uremia é, portanto, uma síndrome clínica complexa que tem origem em uma falha na função renal, mas tem como consequência a produção de alterações em múltiplos órgão e sistemas, contribuindo para o aspecto clínico final (SQUIRES, 2007; POLZIN & OSBORNE, 1995).

Inicialmente, a uremia provoca vômitos ocasionais e letargia. À medida que o DRC avança no estágio IV (geralmente durante vários meses ou anos em gatos), anorexia, perda de peso, desidratação, ulceração oral, vômitos e diarreia podem se tornar mais frequentes e graves. A terapia sintomática é uma alta prioridade neste momento. A restrição dietética da proteína pode aliviar alguns dos sinais de uremia, uma proteína de alta qualidade (por exemplo, proteína de ovo) deve ser ofertada na quantidade de 2,8 a 3,8 g/kg/dia. As dietas comerciais formuladas para gatos com DRC geralmente atendem a esta recomendação (AUGUST, 2016).

O uso de agentes farmacológicos para a estimulação do apetite é apropriado no final do estágio IV. Em particular, a mirtazapina (dose inicial de 2 mg, por gato, por via oral, a cada dois dias) pode ser efetiva tanto como estimulante do apetite quanto como antiemético. Os veterinários devem estar preparados para fornecer aconselhamento aos proprietários sobre abordagens para melhorar a ingestão de alimentos, incluindo o aquecimento de alimentos, potenciadores de sabor e sobre as vantagens e desvantagens das dietas caseiras. A colocação de

sondas de alimentação enteral pode ser uma abordagem eficaz para o manejo de gatos com inapetência crônica no final do estágio IV (AUGUST, 2016).

A hiperacidez gástrica e os efeitos adversos das toxinas urêmicas levam a erosões e ulcerações na mucosa, o que contribui para a inapetência e vômitos. A administração de um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol, na dose de 1,0 mg/kg, por via oral, SID) ou um antagonista do receptor de histamina-2, como a famotidina (0,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 a 12 horas) ou ranitidina (2,5 mg/kg, por via intravenosa ou 3,5 mg/kg, por via oral, BID ou TID), pode diminuir a acidez gástrica e assim aumentar o apetite e reduzir a frequência de vômitos. Outros antieméticos, tais como agentes procinéticos (por exemplo, metoclopramida (0,2 a 0,5 mg/kg, por via oral ou intravenosa, BID ou TID), derivados de fenotiazina como a meclizina) e/ou maropitant (1,0 mg/kg, por via subcutânea ou 2,0 mg/kg, por via oral, SID) podem ser úteis no tratamento de gatos urêmicos. O sucralfato deve ser adicionado quando se suspeita de úlceras gastrointestinais e hemorragias (AUGUST, 2016; POLZIN, 2017).

A intervenção para corrigir e prevenir a desidratação é indicada em cães e gatos com doença renal crônica, estágios II a IV, com evidência clínica de desidratação. Os gatos com doença renal crônica parecem ser particularmente suscetíveis a desidratação crônica, talvez porque a magnitude da polidipsia compensatória é inadequada. No entanto, a falta de acesso adequado a água potável de boa qualidade, certas condições ambientais e doenças intercorrentes que limitam a ingestão de líquidos ou promovem perdas de fluidos (por exemplo, pirexia, vômitos e diarreia) também podem levar à desidratação (POLZIN, 2017).

As consequências clínicas da desidratação crônica incluem redução do apetite, letargia, fraqueza, constipação, azotemia pré-renal e predisposição a lesão renal aguda. Perda adicional de função renal devido a lesão renal aguda é uma causa potencialmente importante de progressão da doença renal crônica. O objetivo da terapia é corrigir e prevenir a desidratação e seus efeitos clínicos (AUGUST, 2016).

Em pacientes com sinais consistentes com desidratação crônica ou recorrente, a terapia com fluidos subcutâneos de longo prazo pode ser considerada (AUGUST, 2016). Fluidos subcutâneos podem ser administrados pelos proprietários e a fluidoterapia intravenosa em ambiente hospitalar também pode ser muito benéfica e deve ser calculada com base na manutenção, reposição e perdas adicionais (MCGROTTY, 2008). Para fluidoterapia subcutânea, o melhor local de administração é sob a pele mais solta entre as escápulas. Em gatos, pode-se administrar de 75 a 150 mL a cada 12 a 72 horas (POLZIN, 2007). A solução de ringer lactato é utilizada na maioria das vezes. O cloreto de potássio, na dose de 20 mEq/L, pode ser adicionado à fluidoterapia subcutânea. É possível induzir a uma sobrecarga com

administração excessiva de fluidos, além disso a fluidoterapia subcutânea pode causar desconforto aos pacientes. Uma abordagem mais fisiologicamente adequada é fornecer água através sondas de alimentação, abordagem que pode ser mais fácil para os tutores. Como evidências recentes sugerem que a ingestão excessiva de sódio pode prejudicar os rins, as recomendações para a administração a longo prazo de sódio devem ser cuidadosamente consideradas (AUGUST, 2016).

Os gatos com DRC no estágio IV apresentam frequentemente desequilíbrios ácido-básicos e eletrolíticos, os quais devem ser tratados de forma agressiva. Embora as dietas renais comerciais sejam suplementadas com potássio e álcalis, a hipocalemia e a acidose metabólica são observações comuns em gatos com IRIS IV (ELLIOTT E GRAUER, 2014).

A depleção do potássio no gato é resultado das alterações morfológicas e funcionais do rim, devido à hiporexia/anorexia, excessiva perda renal de potássio, desequilíbrio intracelular devido à acidose metabólica crônica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, devido à restrição de sódio na dieta (BARTGES, 2012). O uso do amlodipino também pode promover hipocalemia em gatos com DRC (POLZIN, 2011).

As manifestações clínicas da hipocalemia podem ser graves e incluem: alterações eletrocardiográficas (bradicardia, ritmo sinoventricular e parada cardíaca), insuficiência respiratória, hipomotilidade gastrointestinal, hiperreflexia, além de disfunção neuromuscular que pode cursar com fraqueza muscular generalizada, polimiopatia hipocalêmica com ventroflexão cervical e andar rígido. Além disso, pode afetar também a síntese proteica, conduzindo à perda de peso e má-condições da pelagem (CORTADELLAS, 2012).

Embora a polimiopatia seja frequentemente considerada como a principal manifestação clínica da hipocalemia, há outras consequências significativas que são de particular importância em gatos com DRC e podem ocorrer com hipocalemia menos grave. O comprometimento renal induzido pela hipocalemia possui várias facetas, mas inclui vasoconstrição renal induzida por hipocalemia, redução da capacidade de resposta dos rins à vasopressina e contribui diretamente para a nefrite intersticial. Há também evidências de que a presença de hipocalemia contribui tanto para a acidose metabólica quanto para a hipertensão que pode ocorrer no DRC (POLZIN, 2007).

Concentrações de potássio devem ser verificadas regularmente nos gatos com DRC, e o objetivo deve ser mantê-las na metade superior do intervalo de referência do laboratório local (BARTGES, 2012), ou no mínimo manter o potássio sérico superior a 4,0 mEq/L (POLZIN, 2007). Dietas formuladas para gatos com DRC geralmente são suplementadas com citrato de potássio. O potássio também pode ser suplementado por via oral com citrato ou

gluconato de potássio em dose baseada na concentração sérica de potássio de cada paciente (2,0 mmol/gato a 4,0 mmol/gato, por via oral, SID) (BARBER, 2003). A administração do cloreto de potássio (20 mEq/L) por via parenteral é preconizada para pacientes que não toleram a administração oral (CORTADELLAS, 2012).

A concentração sanguínea de sódio em geral se apresenta normal em doentes renais, mas pode haver retenção de sódio que contribui para o aumento da pressão arterial. Dietas comerciais específicas para pacientes nefropatas tem concentrações reduzidas de sódio, apresentando 0,4% ou menos em formulações específicas para gatos nefropatas (BARTGES, 2012).

A acidose metabólica afeta aproximadamente 50% dos pacientes felinos com DRC em estágio IRIS IV, estando associada à rápida progressão da doença. Ela ocorre devido à limitada capacidade de excreção dos íons de hidrogênio e recuperação do bicarbonato pelos rins doentes, conduzindo a uma diminuição do pH e das concentrações séricas de bicarbonato (POLZIN & OSBORNE, 1995; COWGIL & FRANCEY, 2005). A acidose agrava os sinais clínicos associados à síndrome urêmica, aumenta o catabolismo proteico e a desmineralização óssea, diminuindo a contratilidade do miocárdio e aumentando a vasoconstrição (CORTADELLAS, 2012).

Atualmente, as dietas renais aumentaram seu efeito tampão de modo que, em muitos casos, não é necessário o uso de drogas alcalinizantes, a menos que hajam sinais de acidose. Recomenda-se a administração parenteral de bicarbonato de sódio em casos graves ($\text{pH} < 7,1$), enquanto o tratamento oral crônico fica reservado para aqueles pacientes que, após terem sido estabilizados, apresentam concentrações de bicarbonato inferiores a 16 mmol/L em mais de uma ocasião. A primeira opção é a dieta renal, e caso o animal recuse a dieta ou a acidose persista por mais de quatro a seis semanas, pode-se optar pela administração de citrato de potássio (40 a 60 mg/Kg, SID) ou bicarbonato de sódio (8,0 a 12 mg/Kg, BID) (DIBARTOLA, 2005).

O citrato de potássio pode oferecer a vantagem, especialmente em gatos, de permitir o tratamento simultâneo de hipocalemia e acidose metabólica com um único fármaco. A acidose metabólica quando acompanhada de depleção de potássio ou magnésio pode responder mal à terapia alcalinizante isoladamente. No entanto, uma vez que as doses de potássio necessárias para a correção adequada da hipocalemia podem exceder a dose de citrato necessária para corrigir a acidose, há um risco de alcalinização excessiva. Independente da abordagem, uma vez que os alvos terapêuticos foram alcançados, é importante reavaliar pacientes que recebem

terapia alcalinizante a cada três a quatro meses para garantir a continuidade do cumprimento e sucesso terapêutico na manutenção do alvo (POLZIN, 2007).

A hiperfosfatemia ocorre em aproximadamente 60% dos animais com DRC (ROUDEBUSH et al., 2009) e é resultante de três fatores principais: ingestão excessiva de fósforo, a redução da excreção renal do fósforo e o estado da remodelação óssea. O fósforo deve ser quantificado em todos os pacientes com DRC, e o sangue deve ser coletado preferencialmente em jejum (CARVALHO & CUPPARI, 2011). O aumento do PTH funciona como uma toxina urêmica, provocando algumas das manifestações clínicas mais graves da síndrome urêmica: osteodistrofia renal, letargia, imunodeficiência, disfunção muscular estriada e cardíaca, diminuição do apetite e da produção de energia metabólica e perda progressiva da função renal por nefrocalcinose (KIDDER & CHEW, 2009).

A hiperfosfatemia e o HPS são comuns em gatos nos estágios III e IV da DRC e podem ocorrer em alguns casos ainda no estágio II (KIDDER & CHEW, 2009). A terapia com calcitriol é um complemento útil para a restrição dietética de fósforo e os quelantes de fósforo são importantes para gerir esta condição, sendo importante fazer avaliações periódicas para avaliar a resposta ao tratamento, para que possam ser realizados ajustes necessários na dieta e nas medicações (CARVALHO & CUPPARI, 2011; AUGUST, 2016).

As mucosas são pálidas nas fases tardias em pacientes IRIS III e IV, devido à presença de anemia não-regenerativa, normocítica e normocrômica. A anemia é uma complicação relativamente comum em animais com DRC e pode contribuir para a sua progressão, como consequência da hipóxia. Ainda que a causa mais importante da anemia nestes pacientes seja a diminuição da capacidade de síntese da eritropoietina, como consequência da perda de néfrons funcionais, existem outras possíveis causas que devem ser consideradas, como: desnutrição, hiperparatireoidismo, infecções concomitantes, deficiência de ferro, etc (AUGUST, 2016).

A anemia compromete a qualidade de vida dos gatos nos estágios finais da DRC. O tratamento é indicado quando o hematócrito for inferior a 20% e o paciente apresentar manifestações clínicas que possam ser atribuídas à anemia, tais como perda de apetite, letargia e fraqueza. O objetivo do tratamento é manter os valores do hematócrito entre 30% e 40% em gatos (POLZIN et al., 2005; MAY & LANGSTON, 2006; POLZIN, 2007, 2008; NELSON & COUTO, 2009).

O tratamento disponível é baseado no uso de eritropoetina recombinante humana (50 a 150 UI/ kg, por via subcutânea, três vezes por semana), podendo, entretanto, apresentar efeitos colaterais, tais como hipertensão sistêmica, hipercalemia e convulsões, além da produção de anticorpos antieritropoetina. A darbepoetina, ainda não disponível no Brasil, parece ter uma

ação melhor e inclusive causa menor estímulo para a produção de anticorpos (POLZIN, 2008). A monitoração do hematócrito durante a terapia é importante para evitar a policitemia, como também para diminuir a dose da eritropoetina quando alcançado o valor esperado do hematócrito (AUGUST, 2016).

A suplementação de ferro também deve ser considerada e realizada com critério para que esse mineral possa ser bem absorvido e disponibilizado. A dose recomendada para suplementação de ferro é de 50 a 100 mg/dia para gatos (COWGILL, 1995). As doses podem ser maiores na dependência do grau de anemia e dosagem da eritropoetina, uma vez que a eritropoetina promove maior mobilização de ferro para efetuar a hemoglobinação (PLOTNICK, 2007). Além disso, a suplementação com vitaminas do complexo B (ácido fólico, por exemplo) também é indicada (POLZIN et al., 2005).

Transfusões sanguíneas são recomendadas em pacientes com sinais clínicos de anemia que necessitam de correção rápida. Algumas desvantagens das transfusões sanguíneas são: possibilidade de reações imunes, incompatibilidade e tempo de vida das células reduzido em pacientes urêmicos. O custo se torna alto para um efeito muito curto (CHALHOUB & LANGSTON, 2011). A limitada disponibilidade de doadores de sangue para gatos pode ser um limitante à utilização da terapia nessa espécie (BARBER, 2003).

A avaliação do paciente e a terapia sintomática são prioridades mais baixas nos estágios anteriores (I e II). No entanto, como observado anteriormente, a hipertensão sistêmica, a proteinúria e as infecções do trato urinário são três problemas do paciente que podem ser encontrados em qualquer estágio IRIS, devendo ser monitorados e tratados adequadamente sempre que necessário. Para otimizar o tratamento, o acompanhamento frequente deve ser realizado pelo veterinário que, além de marcar os retornos periódicos, precisa entrar em contato com o proprietário por várias vezes, principalmente no início do tratamento. Pacientes em estado mais grave devem avaliados com maior frequência e pacientes em estágio IRIS 4 provavelmente necessitarão de internação hospitalar (POLZIN, 2013).

A terapia de substituição renal (por exemplo, transplante renal e/ou hemodiálise) deve ser discutida com proprietários no início do estágio IV para ser realizada em fase avançada do estágio IV. Na medicina veterinária, estes tratamentos das fases finais da DRC geralmente não são utilizados devido às dificuldades financeiras, técnicas e éticas (BARBER, 2003).

A hemodiálise é um método terapêutico que utiliza circulação extracorpórea a fim de aliviar azotemia e normalizar anormalidades hídricas, eletrolíticas e ácido-básicas (ELLIOTT, 2000). A indicação de hemodiálise na crise urêmica pode ser proposta, porém, com a ciência de ocorrer melhora somente temporária, pois haverá novamente o acúmulo das toxinas

urêmicas, uma vez que os néfrons remanescentes não são em número e em de capacidade suficiente para recuperar a função renal. A prescrição da diálise deve ser feita de forma individual para cada paciente. A prescrição inclui a consideração de parâmetros como: uremia, tipo de dialisador, taxa de fluxo de sangue, duração da sessão e frequência de sessões. Para pacientes com DRC, as sessões são realizadas duas ou três vezes por semana, e o alvo para duração das sessões é de quatro horas para gatos, caso a condição do paciente permita (BLOOM & LABATO, 2011).

O transplante renal é um procedimento viável para gatos com doença renal grave. No entanto, muitos candidatos ao transplante encontram-se muito debilitados e impossibilitados de serem submetidos à anestesia. Nesses casos, a hemodiálise pré-operatória é indicada para melhorar a condição desse paciente. A hemodiálise também é indicada no pós-operatório do transplante devido à possibilidade de função retardada do enxerto, rejeição aguda ou pielonefrite aguda do enxerto (ELLIOTT, 2000).

Os critérios para felinos receberem transplante renal incluem: descompensação precoce da DRC sem resposta positiva ao tratamento clínico, perda de peso não superior a 20% do peso ideal, ausência de infecção recente do trato urinário, ausência de doenças graves concomitantes, ausência de doença cardíaca e ausência de infecções virais. Além disso, conta-se com o compromisso emocional e financeiro do proprietário em acompanhar o paciente e prover todo tratamento adicional necessário (ROUDEBUSH et al., 2009).

Está sendo estudada uma nova abordagem terapêutica para pacientes com DRC envolvendo os campos da terapia com células-tronco e medicamentos regenerativos, que atualmente estão em expansão. A medicina veterinária está preparada para desempenhar um importante papel nestes campos, considerando que existem vários animais de companhia com doenças inflamatórias crônicas que poderiam ser submetidos a este tipo de tratamento. Com base em estudos *in vitro* e em modelos de roedores, a terapia com células mesenquimais estromais parece ser um tratamento alternativo para doenças renais em pacientes felinos (DE ALMEIDA et al., 2013).

As células tronco mesenquimais podem ser isoladas de praticamente todos os tecidos do corpo. Em gatos, fontes de CTMs que foram exploradas para utilização clínica incluem o tecido medular, o tecido adiposo e o tecido de membranas fetais. O tecido adiposo além de exigir um procedimento de coleta relativamente simples, fornece CTMs com superior potencial proliferativo quando comparado as outras origens, sendo considerado a fonte preferencial de coleta desse material em felinos (DE ALMEIDA et al., 2013).

Vários mecanismos de ação foram propostos para explicar os efeitos nefroprotetores aparentes das CTM, após avaliação *in vitro* e em modelos de roedores, estes incluem: anti-inflamatórios, pro-angiogênicos, qualidades anti-apoptóticas, anti-fibróticas, antioxidantes e estimulação de produção de células progenitoras endógenas (DE ALMEIDA et al., 2013). O potencial da terapia com CTM foi ilustrado em dezenas de estudos que avaliaram a terapia em modelos de roedores com doença renal, embora a maioria dos estudos tenha se concentrado em modelos a curto prazo em casos de IRA, a maioria desses estudos fornecem evidências de que a administração sistêmica de CTMs pode, além de ajudar a preservar a função renal em face de insultos agudos (por exemplo, lesão isquêmica, insulto tóxico e obstrução), também ajudar a reduzir a lesão tubular e a fibrose, podendo ser útil no tratamento da DRC (AUGUST, 2016).

Estudos recentes demonstram que várias vias de administração, incluindo a intraparenquimatosa, subcapsular e intravenosa, parecem ser eficazes e múltiplas aplicações parecem obter melhor resultado que uma aplicação isolada. (SEMEDO et al., 2009; LEE et al., 2010). A administração de CTM tem demonstrado efeitos nefroprotetores significativos, incluindo redução de infiltrado inflamatório no tecido renal, diminuição da fibrose e glomerulosclerose (SEMEDO et al., 2009; LEE et al., 2010). Parâmetros de função renal e saúde clínica, incluindo peso, creatinina, ureia, proteinúria, pressão arterial e o hematócrito também demonstraram melhora como resultado da terapia CTM (SEMEDO et al., 2009; LEE et al., 2010).

Entre os desafios que enfrentam estes campos emergentes estão a padronização de protocolos de tratamento e a adesão a princípios rígidos de medicina baseada em evidências no relatório de resultados e conclusões do estudo. No entanto, é provável que a terapia com células-tronco faça progressos significativos na mudança de paradigmas de tratamento para a DRC no paciente felino em um futuro relativamente próximo (AUGUST, 2016).

5 CONCLUSÃO

A DRC é um problema de grande relevância e é reconhecida como uma doença complexa que exige múltiplas abordagens no seu tratamento. O tratamento adequado do paciente felino com DRC exige uma clara compreensão das prioridades diagnósticas e de tratamento preconizadas no estágio em que o paciente está sendo tratado. Através desta revisão de literatura observou-se as importantes diferenças nas necessidades dos pacientes de acordo com o estágio da doença em que o animal se encontra, discutindo as alterações sistêmicas causadas pela DRC e as possibilidades terapêuticas disponíveis na atualidade.

O sistema de estadiamento proposto pela IRIS é essencial para que se possa estabelecer a gravidade da doença e planejar o tratamento a ser instituído. A utilização adequada deste sistema pelo Médico Veterinário, visando uma abordagem terapêutica capaz de oferecer melhor qualidade de vida para este paciente e reduzir a velocidade da progressão da doença, é de extrema relevância para que se obtenha sucesso no tratamento. Neste contexto, evidencia-se a importância da utilização do sistema de estadiamento proposto pela IRIS, além da necessidade de seguir na busca constante por informações referentes a etiologia da doença e por novas terapias que possam beneficiar os pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clin Tech Small Anim Pract**, V. 20, p. 23-30, 2005.
- AUGUST, J. R. **Medicina Interna de Felinos**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 920 p.
- BARBER, P. Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. In **Practice**, London, v. 25, n. 6, p. 306-313, 2003
- BARTGES, J.; POLZIN, D.J.; **Nephrology and Urology of Small Animals**. Wiley-Blackwell, 2011. p. 687-704.
- BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinical North America Small Animal Practice**, v.42, p. 669–692, 2012.
- BLOOM, C. A.; LABATO, M. A. Intermittent Hemodialysis for Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 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, p. 1111-1117, jun 2008.
- BROWN, S.A.; CROWELL, W.A.; BROWN, C.A.; BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Pathophysiology and management of progressive renal disease. **Vet J**, v.154, p.93–109, 1997.
- CAMARGO, M. H. B. et al., Alterações morfológicas e funcionais dos rins de cães com insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Vol. 58, n. 5, p. 781-787, 2006.
- CARVALHO, A. B.; CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 1. p. S1-S6, 2011.
- CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 629-640, 2011.
- CORTADELLAS, O. **Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina**. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2012. 246 p.
- COWGILL, L.D. Medical management of the anemia of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. United States of America: Williams & Wilkins. p.539-554, 1995.
- COWGILL, L. D.; FRANCEY T. acute uremia. In ettinger S. J. **textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia:elsevier Saunders. p. 1731-1751, 2005.
- DE ALMEIDA, D. C.; OLIVIERA, D. ; COSTA. B. P.; ORIGASSA, C. S.; CAMARA, N. O. search of mechanisms associated with mesenchymal stem cell-based therapies for acute kidney injury. **Clin Biochem Ver**. v. 34, n. 3, p. 131-144, 2013.

DIBARTOLA, S. P. Renal disease: Clinical approach and laboratory evaluation. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. Ed. Missouri: Saunders. p. 1716-1730, 2005.

DIBARTOLA, S.P. (Ed.), **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 3. ed. St Louis: Elsevier, 2009. p. 325–344.

ELLIOTT, J. Staging chronic kidney disease. In: ELLIOTT, J., GRAUER, F. **BSVA Manual of canine and feline nephrology and urology**. Gloucester: British small Animal association, 2007, p. 159-166.

ELLIOT, D. A. Hemodialysis. **Clinical Techniques in Small Practice**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 136-148, 2000.

ELLIOTT, J. & WATSON, A.D.J. (2010). Overview of the IRIS staging system for CKD. **IRIS (International Renal Interest Society)**. 2010. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>>. Acesso em: 6 mai. 2017.

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

FINCO, D.R.; BROWN, S.A.; BARSANTI, J.A. Divergent views on dietary management of renal failure: The Georgia experience. In: 16th ACVIM FORUM, In: San Diego, CA, p.31–33, 1998.

GALVÃO, A.L.B. Oxidative stress in end-stage chronic kidney disease in small animals. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 14, n. 3, p. 178-186, mar. 2009.

GRAUER, G. F. Management of The Complications of Feline Chronic Renal Failure. In: Atlantic Coast Veterinary Conference, 2002. Department of Clinical Sciences, Kansas State University Manhattan.

GRAUER, G. F. & ATKINS, C. E. Feline chronic kidney disease and systemic hypertension, In: 2007 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference. Barcelona, Spain, 2007. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp>. Acesso em jun. 2017.

GRAUER, G.F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.283-295, 2007.

GRAUER, G. F. Urinary tract disorders, In R.W. Nelson & C.G. Couto, **Small Animal Internal Medicine**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2009.

HENIK, R.A; DOLSON, M.K.; WENHOLZ, B.S. How to obtain a blood pressure measurement. **Clin. Techniques in Small Anim. Pract.**, v.20, p.144-150, 2005

IRIS. Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic renal insufficiency. **IRIS epidemiological Project**, 2004. Disponível em: <www.iris-kidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2017.

IRIS. IRIS Staging of CKD. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2009. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml>. Acesso em: 15 abr. 2017.

DIBARTOLA, S. P. Renal disease: Clinical approach and laboratory evaluation. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. Ed. Missouri: Saunders. p. 1716-1730, 2005.

DIBARTOLA, S.P. (Ed.), **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 3. ed. St Louis: Elsevier, 2009. p. 325–344.

ELLIOTT, J. Staging chronic kidney disease. In: ELLIOTT, J., GRAUER, F. **BSVA Manual of canine and feline nephrology and urology**. Gloucester: British small Animal association, 2007, p. 159-166.

ELLIOT, D. A. Hemodialysis. **Clinical Techniques in Small Practice**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 136-148, 2000.

ELLIOTT, J. & WATSON, A.D.J. (2010). Overview of the IRIS staging system for CKD. **IRIS (International Renal Interest Society)**. 2010. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>>. Acesso em: 6 mai. 2017.

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

FINCO, D.R.; BROWN, S.A.; BARSANTI, J.A. Divergent views on dietary management of renal failure: The Georgia experience. In: 16th ACVIM FORUM, In: San Diego, CA, p.31–33, 1998.

GALVÃO, A.L.B. Oxidative stress in end-stage chronic kidney disease in small animals. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 14, n. 3, p. 178-186, mar. 2009.

GRAUER, G. F. Management of The Complications of Feline Chronic Renal Failure. In: Atlantic Coast Veterinary Conference, 2002. Department of Clinical Sciences, Kansas State University Manhattan.

GRAUER, G. F. & ATKINS, C. E. Feline chronic kidney disease and systemic hypertension, In: 2007 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference. Barcelona, Spain, 2007. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp>. Acesso em jun. 2017.

GRAUER, G.F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.283-295, 2007.

GRAUER, G. F. Urinary tract disorders, In R.W. Nelson & C.G. Couto, **Small Animal Internal Medicine**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2009.

HENIK, R.A; DOLSON, M.K.; WENHOLZ, B.S. How to obtain a blood pressure measurement. **Clin. Techniques in Small Anim. Pract.**, v.20, p.144-150, 2005

IRIS. Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic renal insufficiency. **IRIS epidemiological Project**, 2004. Disponível em: <www.iriskidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf>. Acesso em: 15 Abr. 2017.

KIDDER, A.; CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD. What's out there? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 913-924, 2009.

LEE, S. R.; LEE, S. H.; MOON, J. Y.; PARK, J. Y.; LEE, D.; LIM, S. J.; JEONG, K. H.; PARK, J. K.; LEE, T. W.; IHM, C. G. Repeated administration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improved the protective effects on a remnant kidney model. **Renal Failure**. v. 32, 840–848, 2010.

LEES, G.E., BROWN, S.A., ELLIOTT, J., GRAUER, G.F. & VADEN, S. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats. In: ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal), 2004, **J Vet Intern Med**, V. 19, p. 377-385.

MAY, S.N.; LANGSTON, C.E. Managing chronic renal failure. **Compendium Veterinary**, V. 2, p.853-864, 2006.

MEAK, D. Distúrbios do sistema urogenital. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2003, p.1001-1029.

MCGROTTY, Y. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, V. 83, n. 9, set. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.4065/83.9.1064>. Acesso em: 26 jun 2017.

NELSON, R.W.; COUTO, G.C. **Small Animal Internal Medicine**, St. Louis: Elsevier Saunders, 2009. p.645-659.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1512 p.

PALACIO, M.J. (2010). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. **IRIS (International Renal Interest Society)**. Disponível em: www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtm . Acesso em: 15 mai. 2017.

PLOTNICK, A. Feline chronic renal failure: long-term medical management. **Compendium Veterinary**, V. 1, jun. 2007.

POLZIN, D.; OSBORNE, C. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. United States of America: Williams & Wilkins, 1995. p.505-507.

POLZIN, D.J., OSBORNE, C.A., ROSS, S. & JACOB, F. Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?, 2000. **J Feline Med Surg**, v. 2, p. 75–82.

POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p.1756-1785.

POLZIN, D.J. 11 Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. **Veterinary Medicine**, peer-reviewed p.788-799, 2007.

POLZIN, D.J. Diagnosing & staging of chronic kidney disease. In: Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress, 2009, São Paulo, Brazil. 2010. Disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/1.pdf >. Acesso em: 20 abr. 2017.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, **Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat**. 7. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 1990- 2000.

POLZIN, D. J. **Chronic Kidney Disease in Small Animals**. Minnesota: Elsevier, 2011. p. 15-30.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **J Vet Emerg Crit Care**, San Antonio, v.10. n. 1111, 2013.

ROSS, L. Hypertension and chronic renal failure. Seminars in: **Veterinary Medicine and Surgery (small animal)**, Bristol, v. 7, n. 3, p. 221-226, 1992.

ROSS, S. J.; OSBORNE, C. A.; POLZIN, D. J.; KIRK, C. A.; LOWRY, S. R.; KOEHLER, L. A. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 229, p. 949–57, 2006.

SCHENCK P.A. & CHEW D.J. Diet and chronic renal disease, In: Schenck P. (Ed.), **Home Prepared Dog and Cat Diets**. Wiley-Blackwell: Iowa, 2010. p.181-194.

SCHIFFRIN, E.L.; LIPMAN, M.L.; MANN, J.F.E. Chronic Kidney Disease. **Circulation Research**, Dallas, v. 116, p. 85-97, 2007.

ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ROSS, S. J.; TOWELL, T. L.; ADAMS, L. G.; FORRESTER, S. D. Therapies for feline chronic kidney disease, What's the evidence?. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 195-210, 2009.

SEMEDO, P.; CORREA, M., CENEDEZE, A.; MALHEIROS M. A. C.; REIS, A.; SHIMIZU, M. H.; SEGURO, A. C.; SILVA. P. A.; CAMARA, N. O. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model. **Stem Cells**. n. 27, p. 3063–3073, 2009.

SPARKES, A.H. Chronic renal failure in cat. In: 2006 Proceedings of World Congress **WSAVA/FECAVA/CSAVA**, 2006. Prague, Czech Republic, p. 351-353. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes1.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2017.

SPARKES, A.H. & MARDELL, E.J. Proteinuria and microalbuminuria in cats. In: 2006 Proceedings of World Small Animal Veterinary Congress. Prague, Czech Republic, 2006. Disponível em <www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes3.pdf>. Acesso em 12 abr. 2017

SQUIRES, R. A. uraemia. In: Elliot, J. Y.; GRAUER, G. **BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology**. 2. Ed. Gloucester: British small animal association. 2007. p. 54-68.

STEELE, J. S.; HENIK, R. A.; STEPIEN, R. L. Effects of ACE-inhibition on blood pressure and the renin- angiotensin-aldosterone system in cats with hypertension associated with chronic kidney disease. **Veterinary Therapy**. v.7, n.3, p. 157-166, 2002.

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, p. 528–535. 2006.

WAKI, M.F.; MARTORELLI, C.R.; MOSKO, P.E.; KOGIKA, M.M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos – abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**. Santa Maria. 2010.