

# Principais Características Fisiopatológicas e Tratamentos em Felinos com Doença Renal Crônica: uma Revisão

## Main Pathophysiological Characteristics and Treatments in Felines with Chronic Kidney Disease: a Review

Fernanda Cristina Gontijo Evangelista

Faculdade Anhanguera, MG, Brasil.  
E-mail: fernandage@gmail.com

### Resumo

A doença renal crônica (DRC) é a patologia renal mais comum em gatos e é definida como comprometimento estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins, presente há mais de 3 meses. A DRC pode resultar de qualquer condição que cause dano progressivo e irreversível aos rins. O objetivo deste estudo foi reunir as características fisiopatologia, os achados clínicos e laboratoriais e o tratamento da doença renal crônica em felinos. Foram incluídos no artigo somente estudos que abordaram a patologia das doenças renais em felinos, bem como os aspectos terapêuticos e prognóstico desta afecção. A busca foi realizada nas bases de dados Wiley Online Library, Science Direct e Pubmed. Dentre 6850 estudos encontrados, 51 foram selecionados e mostram que os fatores de risco e predisponentes influenciam diretamente o prognóstico e eficácia do tratamento. Vários fatores têm sido implicados na progressão da DRC estabelecida em gatos, incluindo hiperfosfatemia, proteinúria, anemia, hipertensão sistêmica, envelhecimento e hipóxia tecidual. Vários biomarcadores têm mostrado valor ou são promissores na avaliação diagnóstica da DRC em gatos. A identificação precoce e o tratamento podem modificar a taxa de progressão e proporcionar uma melhor qualidade e maior quantidade de vida ao paciente. Mais pesquisas são necessárias sobre a relação entre DRC e hipertensão, e é provável que, juntamente com nosso maior entendimento as diretrizes para diagnóstico e tratamento dessas duas doenças em gatos, continuem a evoluir no futuro.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal. Gatos. Tratamento. Rins. Biomarcadores.

### Abstract

*Chronic kidney disease (CKD) is the most common renal pathology in cats and is defined as structural and/or functional impairment of one or both kidneys, present for more than 3 months. CKD can result from any condition that causes progressive and irreversible damage to the kidneys. The aim of this study was to gather the pathophysiology characteristics, clinical and laboratory findings and the treatment of chronic kidney disease in felines. Only studies that addressed the pathology of kidney disease in cats, as well as the therapeutic and prognostic aspects of this condition, were included in the article. The search was carried out in the Wiley Online Library, Science Direct and Pubmed databases. Among 6850 studies found, 51 were selected and show that risk and predisposing factors directly influence prognosis and treatment efficacy. Several factors have been implicated in the progression of established CKD in cats, including hyperphosphatemia, proteinuria, anemia, systemic hypertension, aging, and tissue hypoxia. Several biomarkers have shown value or promise in the diagnostic evaluation of CKD in cats. Early identification and treatment can modify the rate of progression and provide a better quality and quantity of life for the patient. More research is needed on the relationship between CKD and hypertension, and it is likely that, along with our greater understanding, guidelines for diagnosing and treating these two diseases in cats will continue to evolve in the future.*

**Keywords:** Kidney Failure. Cats. Treatment. Kidneys. Biomarkers.

### 1 Introdução

A doença renal crônica (DRC) é a doença metabólica mais comum dos gatos domésticos, com prevalência estimada de 1,6% a 20%, sendo os gatos mais afetados os geriátricos (>12 anos de idade). A prevalência aumenta com a idade, afetando até 80% dos gatos com mais de 15 anos de idade, sendo considerada uma das principais causas de morte em gatos geriátricos (RAY et al., 2021).

A prevalência de DRC em gatos supera a observada em cães, e a frequência do diagnóstico de DRC em gatos tem aumentado nas últimas décadas. As características histológicas típicas incluem inflamação intersticial, atrofia

tubular e fibrose com glomerulosclerose secundária (FINCH; SYME; ELLIOTT, 2016).

Em contraste com pessoas e cães, glomerulopatias primárias com proteinúria acentuada são achados notavelmente raros em gatos. Embora uma variedade de doenças renais primárias tenha sido implicada, a doença é idiopática na maioria dos gatos. Alterações tubulointersticiais, incluindo fibrose, estão presentes nos estágios iniciais da DRC felina e tornam-se mais graves na doença avançada (TANG et al., 2021).

Uma variedade de fatores, incluindo envelhecimento, isquemia, comorbidades, sobrecarga de fósforo e vacinações de rotina, foram apontados como fatores que podem contribuir

para o início desta doença em gatos afetados. Os fatores relacionados à progressão da DRC estabelecida, que ocorre em alguns, mas não em todos os gatos, incluem ingestão de fósforo na dieta, magnitude da proteinúria e anemia (SCHAUF et al., 2021).

A DRC é de natureza progressiva e é caracterizada pela diminuição contínua da função renal. Vários fatores, incluindo idade, raça, vacinação, hipertensão, proteinúria e lesão renal aguda (LRA), estão implicados na patogênese da DRC. Com a falta de marcadores sensíveis precoces de diminuição da função renal, a DRC em gatos é frequentemente diagnosticada tardiamente em seu curso, quando o comprometimento funcional excede os mecanismos compensatórios e danos irreversíveis substanciais ao parênquima renal já ocorreram (SIEBERG; QUIMBY, 2020).

A patogênese da DRC não está totalmente caracterizada e provavelmente é multifatorial. Assim, a manifestação clínica da doença depende do estágio da DRC e da gravidade do insulto agudo (CHEN et al., 2020).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi caracterizar a patologia, os achados clínicos e laboratoriais e o tratamento da doença renal crônica em felinos.

## **2 Desenvolvimento**

### **2.1 Metodologia**

Foram utilizadas como fontes de informação a plataforma Wiley Online Library, Science Direct, Pubmed e a base de dados Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), envolvendo o contexto sobre as doenças renais em felinos. Consideraram-se os seguintes descritores: “Doença renal em felinos”, “insuficiência renal em gatos” e “sistema renal de gatos”. Incluíram-se artigos no idioma inglês publicados em periódicos internacionais acerca da temática de pesquisa. Excluíram-se os estudos de relato de casos. Os resumos dos artigos selecionados foram analisados para verificar o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os dados foram organizados nas seguintes categorias temáticas: Patologia renal em felinos: aguda e crônica; Biomarcadores (diagnóstico e prognóstico) e Tratamento.

Foram pesquisados artigos publicados de 2005 até 2022, sendo selecionados, após a leitura dos resumos, o total de 51 artigos para compor o trabalho. Dentre 6850 estudos encontrados, 31 foram selecionados e mostram que os fatores de risco e predisponentes influenciam diretamente o prognóstico e eficácia do tratamento. O levantamento mostrou a relação da ocorrência de poucos estudos específicos de felinos com correlação de fisiopatologia, biomarcadores e tratamento.

### **2.2 Características da Fisiopatologia da Doença Renal Crônica (DRC) em felinos**

A doença renal crônica é uma condição médica comum,

com prevalência aumentada entre gatos geriátricos. Trinta e um por cento dos gatos > 15 anos de idade, supostamente têm DRC azotêmica. Um estudo mais recente identificou evidências de insuficiência renal em > 80% dos gatos ≥ 15 anos de idade (KUKANICH et al., 2021). Além da idade, fatores de risco claros para o desenvolvimento de DRC não foram identificados em gatos, mas perda de peso ou má condição corporal, poliúria/polidipsia, concentrações mais altas de creatinina e desidratação pode indicar a presença ou prever o desenvolvimento de DRC (HORI et al., 2018).

A doença renal crônica é definida como uma diminuição sustentada da função renal durante pelo menos três meses. É definido como estrutural e/ou comprometimento funcional de um ou ambos os rins. Na maioria dos pacientes, há perda de função e estrutura com DRC. Entretanto, o grau de comprometimento funcional nem sempre reflete a perda de estrutura. Não é uma entidade única, mas uma síndrome heterogênea resultando em perda de massa renal funcionante. Em pacientes veterinários, distúrbios congênitos ou adquiridos podem levar ao desenvolvimento de DRC. Danos renais agudos (episódios únicos ou repetidos) secundários a obstrução urinária, nefrotoxinas, pielonefrite ou lesão isquêmica também podem progredir para DRC (BROWN et al., 2016; LOPEZ et al., 2021).

A etiologia subjacente da DRC geralmente permanece obscura. A maioria dos gatos investigados apresenta nefrite tubulointersticial crônica e fibrose renal na histologia. Lesões consideradas a fase final de uma variedade de etiologias subjacentes que podem incluir insultos tóxicos, hipóxia, glomerulonefrite crônica, pielonefrite crônica, infecção urinária superioras obstruções do trato e infecções potencialmente virais envolvendo retrovírus, bem como um morbilivírus recentemente reconhecido (PAYBE; BRODBELT; LIUS FUENTES, 2017).

Os rins estão envolvidos com a homeostase de todo o corpo, portanto, a DRC afeta muitos sistemas que estão associados a muitos distúrbios metabólicos, no qual afeta o bem-estar. Os rins estão intimamente envolvidos na regulação metabólica de estado ácido-base, têm função endócrina (por exemplo, eritropoetina e vitamina D) e têm um papel na regulação da pressão arterial (por exemplo, produção de renina e secreção adrenal de aldosterona). Portanto, quando a função renal diminui, há interrupção dessas funções normais, processos que resultam na retenção de compostos que deveriam ser excretados (p. e creatinina) e perda de compostos que deveriam ser retidos (por exemplo, água e proteínas) (DA CUNHA et al., 2014; S-ARKES et al., 2022).

A doença renal crônica (distúrbio mineral e ósseo) é um distúrbio sistêmico que envolve uma interação complexa entre metabolismo mineral e hormonal, remodelação óssea e calcificação extraesquelética, que ocorre como resultado da DRC. A perda gradual de néfrons funcionais resulta no comprometimento da capacidade excretora de fosfato nos

rins, levando à hiperfosfatemia e ao desenvolvimento de DRC. A regulação renal da homeostase do fosfato é um processo complicado que envolve 2 hormônios fosfatúricos principais: fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e hormônio da paratireoide (PTH). Esses hormônios também desempenham um papel fundamental na manipulação do cálcio, exibindo uma interação coordenada entre a homeostase do fosfato e do cálcio (TINSMAN; BELLIS, 2021; JEPSON et al., 2022).

Vários fatores têm sido associados à progressão da DRC felina: ingestão de fósforo, proteinúria, anemia, hipertensão sistêmica, hipertensão intraglomerular, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ingestão de sódio e hipóxia tubular. A progressão ou mortalidade em gatos com DRC está associada a alguns dos fatores implicados, incluindo distúrbios da homeostase do fósforo, proteinúria e anemia. Conforme observado anteriormente, a hipertensão sistêmica é observada em muitos gatos com DRC e está associada ao desenvolvimento de lesão de órgão-alvo, proteinúria e azotemia em gatos (ELLIOYY et al., 2020).

A DRC é uma das causas subjacentes mais comuns de hipertensão sistêmica em gatos, e aproximadamente três quartos dos gatos que apresentam lesões hipertensivas em órgãos-alvo apresentam evidências de função renal anormal em avaliações adicionais (ELLIOYY et al., 2020). Em gatos com DRC, ocorre uma desregulação dos sistemas de filtração que favorece o desenvolvimento ou exacerbação da hipertensão sistêmica. A natureza exata desses distúrbios é multifatorial, complexa e não totalmente compreendida, e muito é extrapolado da medicina humana, embora ainda não tenha sido comprovado em gatos. Além disso, os processos da doença podem não ser totalmente análogos. A prevalência e a gravidade da hipertensão estão relacionadas à gravidade da DRC em humanos. Geralmente, esse não é o caso em gatos, mas existem relatos conflitantes (BIJSMANS et al., 2017, 2019).

A atualmente acredita-se que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o aumento do tônus simpático e a interrupção da função das células endoteliais representam os contribuintes mais significativos para a desregulação da pressão arterial. O aumento da ativação do SRAA é uma resposta compensatória fisiológica esperada à perda progressiva de néfrons durante a DRC, pois a angiotensina II trabalha para aumentar a taxa de filtração glomerular de um único néfron por meio da constrição preferencial da arteríola eferente. Na DRC, acredita-se que essa resposta se torne mal adaptativa, resultando em proteinúria e potencialmente conduzindo à progressão da doença e ao desenvolvimento de hipertensão (DOWNEY et al., 2017; KAUR; YOUNG; FADEL, 2017).

A retenção ou perda de compostos provocam os sintomas da DRC. Muitos, mas não todos, os pacientes veterinários apresentam sinais clínicos de doença crônica, como perda de condição física, massa muscular e uma aparência desleixada. Poliúria e polidipsia ocorre devido à incapacidade dos rins

de regular o equilíbrio hídrico. Hiporexia/anorexia, vômitos, halitose e estomatite ulcerativa e gastroenterite também podem estar presentes (Quadros 1 e 2) (KAUR et al., 2017).

**Quadro 1** - Prevalência de sinais clínicos detectados pelos proprietários em gatos com DRC

Prevalência*	Sinais Clínicos
Muito alto (>75%)	Letargia
	Anorexia
	Polidipsia
	Perda de Peso
Alto (40-75%)	Depressão
	Vômito
	Fraqueza
	Poliúria
Moderado (10-39%)	Disfagia, desconforto oral e lesões da cavidade bucal
	Halitose
	Prisão de ventre
Baixo (>10%)	Hematúria
	Disúria
	Diarreia
	Sinais neurológicos

\*Porcentagem máxima de casos que apresentam o sinal clínico.

Fonte: dados da pesquisa.

**Quadro 2** - Prevalência dos achados do exame físico em gatos com DRC

Prevalência*	Sinais Clínicos
Alto (40-75%)	Desidratação
	Caquexia e perda de peso
Moderado (10-39%)	Doença periodontal, gengivite e ulceração oral
	Pelagem em mau estado
	Sopro
	Rins grandes
	Pequenos rins irregulares
	Bócio papável
	Taquicardia
	Hipotermia
	Taquipneia
Palidez das membranas mucosas	
Baixo (<10%)	Hipertermia
	Lesões da retina

\*Porcentagem máxima de casos que apresentam o sinal clínico.

Fonte: dados da pesquisa.

Os sinais clínicos podem ser inespecíficos e manifestar-se tardiamente no processo da doença, uma vez que tenha ocorrido dano tecidual renal importante. Muitos gatos permanecem quase sem sintomas até atingirem estágios avançados de DRC. A poliúria e a polidipsia representam as primeiras e mais comuns manifestações clínicas da DRC. Gatos com DRC têm maior probabilidade de ter polidipsia e poliúria no ano anterior ao diagnóstico. A polidipsia, que é uma resposta compensatória à poliúria, é mais facilmente reconhecida pelos proprietários. Em estágios avançados, a poliúria resulta em desidratação, pois a perda de líquidos do corpo excede a ingestão de líquidos (BIJSMANS et al., 2019).

Os sinais gastrointestinais são os indicadores mais

proeminentes de uremia e provavelmente representam o principal motivo para o proprietário consultar um veterinário. Outras complicações clínicas urêmicas relatadas são letargia, fraqueza, depressão, tremor, mioclonia, convulsões, miopatias, pericardite urêmica e pneumonite, hipotermia, anemia e osteodistrofia renal. Esses distúrbios são todos multifatoriais e sua patogênese geralmente não foi investigada em gatos (KUKANICH et al., 2021).

Com DRC, os rins geralmente são pequenos e irregulares à palpação, e isso é confirmado com radiografia abdominal e ultrassonografia. Bioquimicamente, azotemia com urina inadequadamente diluída, acidose metabólica e hiperfosfatemia estão presentes. Além disso, alguns pacientes podem ter hipocalcemia (observado mais comumente em gatos do que em cães), anemia não regenerativa, hipoalbuminemia, dislipidemia e infecção bacteriana do trato urinário. Hipertensão arterial sistêmica ocorre em 40% a 80% dos pacientes. Proteinúria também pode ocorrer e tem sido associada a pior prognóstico e progressão mais rápida da DRC do que nos pacientes sem proteinúria (ELLIOTT et al., 2020; YANG; LIU, 2017).

### 2.3 Biomarcadores renais em felinos: achados laboratoriais

A medição da taxa de filtração glomerular (TFG) é o padrão-ouro e o teste mais sensível para o comprometimento da função renal. A TFG pode ser determinada diretamente medindo a depuração de um marcador de filtração endógena ou exógena. Métodos de depuração plasmática de amostra limitada e única (por exemplo, usando iohexol, inulina, creatinina exógena ou marcadores radiomarcados) tornaram a avaliação da TFG mais fácil de realizar na prática clínica, mas o número reduzido de amostras de sangue pode resultar em maior imprecisão. A medição clínica da TFG é usada principalmente para confirmar a suspeita de DRC em gatos não azotêmicos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Azotemia refere-se ao aumento da concentração de compostos de nitrogênio na corrente sanguínea. Isso geralmente é ureia e creatinina. A azotemia renal resulta de uma anormalidade do parênquima renal. Os sinais clínicos podem ou não estar presentes nas fases iniciais da doença e muitas vezes são inespecíficos. A creatinina é o marcador de filtro mais comumente usados. No entanto, ainda fica para trás. As concentrações no sangue só aumentam após um comprometimento funcional de mais de 75 % dos néfrons. Consequentemente, se identificarmos um gato hidratado e não obstruído como azotêmico, isso significa que resta menos de 25 % da massa renal funcional (RELFORD et al., 2016)

A dimetilarginina simétrica (SDMA) tornou-se disponível no mercado veterinário como um marcador substituto da TFG e, como a creatinina, seu recíproco tem uma relação linear com a TFG. Parece oferecer maior sensibilidade do que a creatinina para detecção de DRC precoce e não parece ser afetado pela massa muscular. No entanto, mais estudos são

necessários para avaliar completamente sua precisão em pacientes clínicos, pois o SDMA também pode ser afetado por fatores não renais. Embora atualmente não possa ser recomendado como um único teste de triagem para DRC, sua medição pode ser útil para apoiar o diagnóstico de DRC ou no estadiamento da DRC, especialmente em gatos com perda acentuada de massa muscular (KONGTASAI et al., 2022).

A cistatina C sérica é um marcador substituto útil da TFG em pacientes humanos. No entanto, em gatos, o seu valor diagnóstico parece comprometido pela sobreposição de valores entre gatos saudáveis e gatos com DRC e pela interferência de fatores não renais. O dano tubular renal diminui a reabsorção tubular de cistatina C, resultando em aumento da excreção (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Os biomarcadores de lesão ou disfunção glomerular e tubular são detectados principalmente na urina. Os biomarcadores glomerulares, como as imunoglobulinas G, M e A, bem como a proteína C-reativa e o tromboxano B2, foram estudados em cães, mas ainda não foram investigados em gatos (AMES et al., 2019).

A albumina (ALB) é uma proteína produzida pelos hepatócitos. Em geral, o ALB circulante não pode passar livremente através de uma barreira glomerular intacta porque seu tamanho excede o limiar de permeabilidade glomerular. Pequenas quantidades de ALB que passam pelo glomérulo para o fluido tubular são completamente reabsorvidas pelas células tubulares proximais. Consequentemente, gatos saudáveis têm <1 mg/dL de ALB na urina (uALB). Assim, tanto a disfunção glomerular quanto a tubular podem resultar em albuminúria. A microalbuminúria e a albuminúria evidente são definidas como concentrações de uALB entre 1 a 30 mg/dL e >30 mg/dL, respectivamente. Vários estudos demonstraram o valor diagnóstico e prognóstico da concentração de uALB para DRC em gatos. As correlações entre albuminúria e proteinúria foram relatadas como significativas (BROWN et al., 2016).

A detecção de microalbuminúria é importante no diagnóstico de DRC em pacientes humanos, onde há alta prevalência de doença glomerular, mas seu significado clínico em gatos permanece obscuro. É medido usando um ensaio espécie-específico, mas não foi demonstrado o benefício da medição da relação albumina:creatinina na urina (AMES et al., 2019).

A proteinúria avaliada pela relação proteína: creatinina urinária (UPC) é um biomarcador renal de rotina e marca registrada tradicional da doença glomerular, mas também aumenta com a disfunção tubular em gatos. Proteinúria renal persistente sem azotemia pode indicar doença glomerular precoce em gatos. Estudos epidemiológicos sugeriram que o UPC é prognóstico para sobrevivência, progressão e desenvolvimento de DRC em gatos. Os resultados dos valores de UPC em gatos geralmente são influenciados por doenças não renais, como hipertireoidismo, infecções virais e doenças do trato urinário inferior, que diminuem substancialmente a

especificidade do UPC para doença renal (QUIMBY et al., 2022).

A proteinúria é um sinal de lesão renal, mas também um forte indicador de progressão da DRC. Pequenas proteínas, como a albumina, são filtradas pelos glomérulos e reabsorvidas pelas células dos túbulos proximais por endocitose mediada por receptores. A disfunção desses dois processos resulta em proteinúria. A proteinúria acelera a progressão da DRC pela indução da expressão tubular de quimiocinas e ativação do complemento. Isso, por sua vez, leva à inflamação e à fibrogênese. A proteinúria está associada à fibrose intersticial e à hipertrofia glomerular, podendo, portanto, ser um marcador de disfunção tubular associada à fibrose túbulo-intersticial. Ainda não se sabe se a proteinúria está contribuindo para a progressão da DRC (MONTEIRO et al., 2019).

Embora possa haver diferenças entre as espécies na fisiopatologia, sabe-se que o aumento da proteinúria em gatos com DRC (avaliada com UPC e não com tiras reagentes de rotina, que são inapropriadas para avaliação da proteinúria felina) tem um prognóstico pior (QUIMBY et al., 2022).

Um diagnóstico de DRC e o estadiamento é realizado avaliando (1) concentrações séricas de creatinina quando o paciente está bem hidratado, (2) relação entre proteína e creatinina na urinária (UPCs) e (3) determinações de pressão arterial indireta. A DRC é classificada pela magnitude da disfunção renal e modificado (subestadiado) pela presença ou ausência de proteinúria e/ou hipertensão.

Atualmente não existe um biomarcador simples e preciso para avaliar a função renal. Assim, na prática clínica, a combinação de azotemia (aumento da creatinina sérica e/ou ureia) e um USG inapropriadamente baixo são usados rotineiramente para diagnosticar DRC. No entanto, sua interpretação nem sempre é direta (VAN DEN BROEK et al., 2017):

- Embora muitas vezes medida em conjunto, a creatinina é preferida à ureia como marcador de TFG, pois sua concentração é inversamente relacionada à TFG e é afetada por menos fatores não renais.
- A concentração de creatinina é afetada pela massa de tecido magro e hidratação. As concentrações de creatinina (e intervalos de referência) variam entre diferentes ensaios, analisadores e laboratórios.
- A relação exponencial entre TFG e creatinina significa que quedas iniciais substanciais na TFG podem ser acompanhadas apenas por pequenas alterações na creatinina, enquanto nos últimos estágios da doença grandes mudanças na creatinina podem refletir apenas pequenas mudanças na TFG.

Tendo em conta essas limitações, na prática clínica a DRC felina é muitas vezes diagnosticada com base em (VAN DEN BROEK et al., 2022).

- Um aumento da concentração sérica de creatinina  $>140 \mu\text{mol/l}$  ( $>1,6 \text{ mg/dl}$ ); junto com
- Um USG inapropriadamente baixo ( $<1,035$ ); e
- Evidência de que essas alterações são sustentadas (por várias semanas ou meses) ou com uma história sugerindo sinais clínicos sustentados consistentes com

DRC.

No entanto, nem todos os gatos com DRC atenderão a esses critérios (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013):

- Danos renais crônicos evidenciados por alterações estruturais no rim reconhecidas em imagens diagnósticas ou proteinúria elevada persistente de origem renal podem estar presentes na ausência de azotemia ou em uma USG inapropriada.
- Embora relativamente poucos gatos saudáveis produzam um USG  $<1,035$ , isso pode ser afetado pela dieta, e, ocasionalmente, alguns gatos com DRC azotêmica produzirão um USG  $\square 1,035$ .
- Alguns gatos têm capacidade de concentração de urina reduzida antes de desenvolverem azotemia evidente.
- Um aumento persistente e substancial ( $>15\%$ ) na creatinina sérica a partir de valores basais previamente determinados em um gato também pode indicar redução da função renal.
- Por esses motivos, a avaliação seriada (por exemplo, anual ou semestral) da creatinina sérica ou dimetilarginina simétrica e a USG podem ser úteis em gatos mais velhos ( $> 7$  anos de idade) para determinar alterações ao longo do tempo, pois isso pode facilitar o diagnóstico mais precoce ou mais certo de DRC. Além disso, se houver dúvida sobre o diagnóstico, testes adicionais podem ser desejáveis.

Resumidamente, o diagnóstico de DRC na maioria dos pacientes felinos é baseado em creatinina sérica em jejum persistentemente elevada ou dimetilarginina simétrica, que reflete uma diminuição na TFG, em combinação com urina inadequadamente diluída. Pacientes sem evidência de comprometimento funcional também podem ser diagnosticados com DRC por meio da detecção de anormalidades identificadas por palpação ou imagem renal. Uma vez feito o diagnóstico, um sistema de estadiamento baseado na concentração sérica de creatinina em jejum e SDMA, desenvolvido pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), é usado para classificar a gravidade da DRC. Os gatos são então subestadiados dependendo da presença ou ausência de proteinúria e hipertensão (BARTGES, 2012; PLZIN, 2013).

Para retardar a progressão da DRC, o ideal é que o tratamento seja instituído assim que o diagnóstico for feito. A busca por biomarcadores renais séricos ou urinários que sejam mais sensíveis para detectar danos renais precoces ou pequenas reduções na função renal é impulsionada pelas limitações e baixa sensibilidade dos biomarcadores tradicionais, como a concentração de creatinina sérica (BROWN et al. 2016; KHAN; KHAN, 2015).

O conceito inovador de que a lesão renal aguda e a DRC em cães e gatos são processos interconectados foi proposto recentemente, de forma análoga à situação em humanos. Esse conceito afirma que uma lesão renal sustentada ou grave, como a que ocorre durante um episódio de lesão renal aguda, pode levar ao desenvolvimento de DRC e vice-versa. Essa lesão renal contínua geralmente ocorre antes de uma diminuição perceptível na TFG. Combinando esses conceitos, pode-se levantar a hipótese de que o estresse renal ou a lesão renal precoce podem estar associados ao desenvolvimento e

progressão da DRC. Portanto, os biomarcadores renais que podem identificar o estresse ou lesão renal ativa têm o potencial de detectar a DRC mais cedo do que os biomarcadores que são substitutos da diminuição da TFG. Além disso, esses biomarcadores de lesão, especialmente aqueles na urina, também podem localizar especificamente a lesão nos glomérulos ou túbulos. Além disso, esses biomarcadores podem ter o potencial de prever o desenvolvimento de DRC, monitorar a recuperação e facilitar o prognóstico (KONGTASAI et al., 2022).

#### **2.4 Tratamento direcionado para felinos com insuficiência renal**

O tratamento da DRC visa corrigir os desequilíbrios eletrolíticos e ácido/base e retardar progressão da patologia. O tratamento será para toda a vida porque a DRC é irreversível. Além disso, o tratamento é direcionado para a melhora dos sinais clínicos de DRC e para a correção ou controle de doenças não renais (CLARKE, 2018).

As principais categorias de manejo terapêutico são: nutrição equilibrada e com restrições, realizar a correção de eletrólitos, estabilizar o pH do sangue (estado ácido-base), corrigir a proteinúria, realizar a hidratação, tentar eliminar os resíduos, evitar outras agressões renais, realizar a estabilização da função neuroendócrina (hiperparatireoidismo, anemia hipoproliferativa e hipertensão) e possuir um monitoramento constate da evolução (POLZIN 2013).

Os rins estão envolvidos com a homeostase através da filtração, reabsorção, secreção, e metabolismo de compostos. Um tratamento médico conservador da DRC consiste em tratamento de suporte e sintomático destinado a corrigir excessos e deficiências que ocorrem (CLARKE, 2018).

A DRC não é uma condição reversível, e o tratamento visa retardar a progressão e minimizar o impacto clínico da doença no paciente. A restrição dietética de proteína e fosfato é um dos pilares da terapia e a única intervenção terapêutica onde há evidência de um efeito benéfico no tempo de sobrevivência. Isso é melhor conseguido através da alimentação de uma das várias dietas renais disponíveis comercialmente, que além da restrição de proteína e fosfato, também são restritas no teor de sódio e podem ser suplementadas com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, antioxidantes, fibras, vitamina D e potássio. Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) publicou alvos para fosfato sérico em gatos, dependendo do estágio da DRC, e se estes não forem atendidos apenas com o manejo dietético, a adição de um aglutinante intestinal de fosfato deve ser considerada. Normalmente, as dietas utilizam citrato de potássio, pois é uma fonte de potássio e um agente alcalinizante (ROSS, 2011).

A acidose metabólica ocorre comumente na DRC devido à retenção de ácidos que são excretados normalmente pelos rins. Tem sido relatado que a acidose metabólica ocorre em menos de 10% dos gatos com DRC. Agentes alcalinizantes suplementares podem ser administrados, incluindo potássio

citrato ou bicarbonato de sódio (ELLIOTT, 2000).

O manejo nutricional da DRC depende da restrição de fósforo e proteína nos estágios azotêmicos da doença. As dietas renais clínicas para gatos azotêmicos são eficazes na redução da frequência das crises urêmicas. No entanto, os efeitos da alimentação a longo prazo de proteínas altamente restritas na homeostase mineral e na função renal na DRC inicial permanecem incertos (ROSS, 2011).

O rim é um dos órgãos-alvo para danos hipertensivos e hipertensão sustentada pode levar a um aumento da magnitude da proteinúria, taxa de declínio da função renal funcional, frequência de crises urêmicas e mortalidade. O objetivo da terapia anti-hipertensiva é reduzir a pressão arterial, de modo que o risco de dano contínuo ao órgão-alvo é minimizado (LEES et al., 2005).

A DRC e a hipertensão sistêmica em gatos geralmente ocorrem em associação uma com a outra e apresentam uma relação de causa e efeito entremeada. Os mecanismos precisos por trás dessa associação são multifatoriais e ainda não foram totalmente elucidados. Embora o tratamento anti-hipertensivo não aumente independentemente o tempo de sobrevivência em gatos com DRC, demonstrou diminuir a proteinúria, que é um fator de risco para mortalidade e progressão da doença nesses pacientes (HOKAMP; NABITY, 2016).

O besilato de anlodipino é um bloqueador dos canais de cálcio que atua na vasculatura periférica para diminuir a resistência vascular sistêmica. A anlodipina é a droga mais comumente usada para o tratamento da hipertensão felina. Existe um grande volume de literatura que indica que a anlodipina, na dosagem de 0,125–0,25 mg/kg via oral a cada 24 horas (normalmente 0,625 mg ou 1,25 mg por gato com base no tamanho do comprimido), diminui a pressão arterial sistêmica (PAS) em 30–70 mmHg na maioria dos gatos hipertensos (SPENCER; WHEELER-JONES; ELLIOTT, 2011).

Raramente, as dosagens licenciadas de anlodipina podem não controlar adequadamente a hipertensão. Alternativamente, pode-se considerar nesta situação a introdução de um segundo agente anti-hipertensivo. Estudos documentaram uma redução significativa na proteinúria com controle da hipertensão ao administrar besilato de anlodipino (QUIMBY, 2016).

Nenhuma alteração na TFG ou nos parâmetros renais é esperada quando a terapia com anlodipino é iniciada e, portanto, é um agente anti-hipertensivo que pode ser usado em gatos em todos os estágios da DRC e também naqueles com lesão renal aguda (SPENCER; WHEELER-JONES; ELLIOTT, 2011).

A proteinúria também está associada à progressão da doença e, como discutido anteriormente, pode, em algumas circunstâncias, ser secundária à hipertensão sistêmica. O tratamento da proteinúria ainda não demonstrou melhorar a sobrevivência em gatos como em humanos com DRC, e há alguma controvérsia sobre se a proteinúria desempenha um papel causal na progressão ou se é apenas um biomarcador

de doença mais grave. Apesar disso, existe um forte corpo de evidências de modelos experimentais demonstrando que o aumento da proteína no filtrado glomerular tem toxicidade renal intrínseca. Assim, a terapia antiproteinúrica é recomendada em gatos com proteinúria evidente (UPC > 0,4) e proteinúria limítrofe persistente (UPC 0,2–0,4) (PARKER, 2021).

O tratamento da proteinúria renal envolve diminuição da filtração e perda de proteínas, principalmente albumina. A alimentação com uma dieta restrita em proteínas diminui o grau de insuficiência renal. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (enalapril e benazepril: cães e gatos, 0,25–0,1,0 mg/kg via oral a cada 12–24 horas) também demonstraram diminuir a proteinúria em cães e gatos. Ácidos graxos ômega-3, especificamente ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico ácido (DHA), também são benéficos com proteinúria renal (LANGSTON, 2017).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido o principal sistema-alvo para esta abordagem para reduzir a proteinúria. Os agentes que têm como alvo o SRAA incluem os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos receptores da aldosterona (BARTGES, 2012).

Os inibidores do SRAA têm efeitos anti-hipertensivos, embora a maioria deles seja apenas reduzir a pressão arterial minimamente (isto é, 10%–15%). Essas drogas provavelmente reduzem a proteinúria por vários mecanismos além da esperada diminuição da hipertensão capilar glomerular. A inibição do SRAA é considerada um padrão de tratamento em cães e gatos com proteinúria renal, onde o UPC é inferior a 0,5 a 1 e superior a 0,2 a 0,4, respectivamente (KUKANICH et al., 2021).

Os inibidores da ECA em monoterapia não são recomendados para o tratamento da hipertensão felina. Em um estudo de gatos com DRC induzida experimentalmente e hipertensão sistêmica leve, o benazepril diminuiu a PAS em apenas 10–15 mmHg, e tanto o benazepril quanto o enalapril falharam em diminuir a PAS abaixo de 170 mmHg na maioria dos casos clínicos. Apesar disso, há evidências que sugerem que a adição de benazepril como adjuvante ao anlodipino pode melhorar o controle da pressão arterial nos casos em que a monoterapia com anlodipino não reduz a PAS para <160 mmHg (ELLIOTT et al., 2020).

O benazepril demonstrou reduzir a proteinúria em gatos com DRC e, portanto, também tem utilidade no tratamento de gatos não hipertensos com proteinúria renal e em gatos com hipertensão controlada por anlodipina que permanecem proteinúricos. A hidralazina, vasodilatador arterial direto, tem sido utilizada no tratamento de emergências hipertensivas em gatos, como ocorre após transplante renal, na dosagem de 2,5 mg/gato oral ou subcutânea, a cada 24h ou 12h (BIJSMANS et al., 2019).

Outros agentes que foram considerados para o tratamento

de emergências hipertensivas em gatos incluem nitroprussiato, acepromazina e fenoldopam, embora haja falta de dados para apoiar as recomendações para seu uso no momento. A restrição dietética de sódio não demonstrou ter um efeito benéfico no tratamento da hipertensão em gatos, ao contrário de algumas populações de pacientes humanos com hipertensão sensível ao sal (KHAN; KHAN, 2015).

Embora os tratamentos anti-hipertensivos e antiproteinúricos tenham se mostrado promissores no tratamento da DRC felina, apenas o tratamento dietético aumentou a sobrevida. Tratamentos renoprotetores direcionados a vias adicionais são necessários (TINSMAN; BELLIS, 2021).

Os sinais clínicos de náusea e hiporexia podem tornar-se mais evidentes com o aumento da gravidade da doença, caso em que pode ser indicado o tratamento com um antiemético, como o maropitant, e um estimulante do apetite, como a mirtazapina. A prevalência de anemia também aumenta com a gravidade da doença, e o tratamento com o análogo sintético da eritropoetina darbepoetina deve ser considerado se isso estiver afetando a qualidade de vida, o que geralmente ocorre com hematócrito <20%. A terapia com darbepoetina foi associada ao desenvolvimento de hipertensão, e gatos devem ter a pressão arterial monitorada antes de cada dose administrada, com terapia anti-hipertensiva instituída de acordo. Finalmente, deve-se considerar a manutenção de um estado de hidratação adequado. Em estágios avançados da doença, a fluidoterapia subcutânea pode ser necessária (ROSS, 2011; POLZIN, 2013).

A fluidoterapia intravenosa é composta por 3 componentes: quantidade necessária para reidratação, necessidades de fluidos de manutenção e quantidade para tratar perdas adicionais (por exemplo, vômito, diarreia, etc). Em alguns pacientes, particularmente em gatos, fluidos suplementares podem ser fornecidos por via subcutânea, pois são incapazes de manter a hidratação por via oral (AMES; ATKINS; PITT, 2019).

O tratamento de suporte e específico deve ser continuado até que um dos seguintes ocorre: (1) a função renal volta ao normal; (2) a função renal melhora e se estabiliza, embora não em níveis normais e o animal esteja bem clinicamente; (3) função renal piora, não melhora ou não melhora o suficiente para que o animal sejam tratados clinicamente em casa para a insuficiência renal resultante (SATA et al., 2018).

Outras terapias como os transplantes renais de doadores vivos podem estar disponíveis para tratar gatos com DRC em centros especializados em algumas regiões. Este procedimento tem inúmeras implicações, incluindo considerações éticas, financeiras, de bem-estar e de monitoramento (OSBORN; TYSHYNSKY; VULCHANOVA, 2021).

Já a hemodiálise ou diálise peritoneal são técnicas que podem ser aplicadas com sucesso em gatos, embora possam surgir complicações. Suas principais indicações são para o manejo da lesão renal aguda ou aguda na doença renal crônica

(ELLIOTT, 2000).

Devido ao número de complicações médicas que um paciente com DRC pode ter durante o curso da doença, um número impressionante de medicamentos pode potencialmente serem prescritos. Se um tubo de alimentação não estiver presente para que medicamentos, alimentos, e a água pode ser administrada ao paciente de maneira relativamente não estressante, a administração de vários medicamentos e tratamentos, como fluidos subcutâneos pode se tornar uma tarefa onerosa para o proprietário. Resistência do paciente à administração de medicamentos tem a capacidade de enfatizar muito o vínculo humano-animal e questionar qualidade de vida. A discussão deve ser feita com os proprietários em relação à qualidade versus quantidade de vida para o paciente com DRC e a importância de equilibrar o benefício potencial das terapias com o estresse de administrá-los. O plano de tratamento deve ser individualizado a cada paciente com base na adequação do medicamento para a sua condição, a capacidade do proprietário de pagar e administrar o medicamento e a probabilidade do medicamento beneficiar o paciente com base nas evidências disponíveis (ROSS, 2011; POLZIN, 2013).

Apesar do tratamento e monitoramento adequados, a DRC é, em última instância, uma doença progressiva. A identificação precoce e o tratamento podem modificar a taxa de progressão e proporcionar uma melhor qualidade e maior quantidade de vida ao paciente. Os donos podem ser educados para avaliar doenças observando mudanças na ingestão de água, volume de urina, ingestão alimentar, peso corporal, condição corporal e muscular, atividade e comportamento (BARTGES, 2012; QUIMBY, 2016).

Mais pesquisas são necessárias sobre a relação entre DRC e hipertensão, e é provável que, juntamente com nosso maior entendimento, as diretrizes para diagnóstico e tratamento dessas duas doenças em gatos continuem a evoluir no futuro.

### 3 Conclusão

Muitos, talvez a maioria, dos gatos idosos exibem evidência clínica ou patológica de DRC. As alterações patológicas observadas nos rins de gatos com DRC sugerem que a perda de néfrons, inflamação e fibrose são características importantes dessa doença. Vários biomarcadores renais mostram potencial para detecção precoce ou para determinar a progressão da DRC em gatos.

Infelizmente, exceto para hipóxia e envelhecimento, há uma escassez de evidências diretas que sugiram que esses fatores de progressão desempenhem um papel como iniciador da DRC nessa espécie. Em vez disso, as causas primárias dessa doença, os iniciadores, permanecem desconhecidas ou hipotéticas (por exemplo, envelhecimento e hipóxia renal). Resolver esse mistério exigirá estudos que definam os eventos celulares e moleculares que contribuem para a morte das células renais.

### Referências

- AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J. Vet. Inter. Med.*, v.33, n.2, p.363, 2019. doi: 10.1111/JVIM.15454)
- BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice*, v.42, n.4, p.669-692, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.008>
- BIJSMANS, E. et al. Nitric oxide in feline chronic kidney disease and hypertension. *BSAVA Congress Proceedings 2015*, p.491-49. doi: 10.22233/9781910443521.67.1
- BIJSMANS, E.S. et al. Plasma n-terminal probrain natriuretic peptide, vascular endothelial growth factor, and cardiac troponin i as novel biomarkers of hypertensive disease and target organ damage in cats. *J. Vet. Inter. Med.*, v.31, n.3, p.650-660, 2017. doi: 10.1111/JVIM.14655
- BROWN, C.A. et al. Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Vet. Pathol.*, v.53, n.2, p.309-326, 2016. doi: 10.1177/0300985815622975
- CHEN, H. et al. Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J. Vet. Inter. Med.*, v.34, n. 4, p.1496-1506, 2020. doi: 10.1111/JVIM.15808.
- CLARKE, D.L. Feline ureteral obstructions Part 1: medical management. *J. Small Anim. Pract.*, v.59, n.6, p. 324-333, 2018 doi: 10.1111/jsap.12844.
- DA CUNHA, A.F. et al. Measuring level of agreement between values obtained by directly measured blood pressure and ultrasonic Doppler flow detector in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v.24, n.3, p.272-278, 2014. doi: 10.1111/vec.12161.
- DOWNEY, R.M. et al. Endothelial dysfunction correlates with exaggerated exercise pressor response during whole body maximal exercise in chronic kidney disease. *Am. J. Phys. - Renal Physiol.*, v.312, n.5, p.917-924, 2017. doi: 10.1152/AJPRENAL.00603.2016.
- ELLIOTT, D.A. Hemodialysis. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, v.15, n.3, p.136-148, 2000. doi: 10.1053/svms.2000.18297.
- ELLIOTT, J. Physiology of blood pressure regulation and pathophysiology of hypertension. *Hypertension in the Dog and Cat*, p.3-30, 2020. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-33020-0\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-33020-0_1) doi: 10.1007/978-3-030-33020-0\_1/.
- ELLIOTT, J.; SYME, H.M.; JEPSON, R.E. Hypertension in the dog and cat. 2020 doi: 10.1007/978-3-030-33020-0\_1/.
- FINCH, N.C.; SYME, H.M.; ELLIOTT, J. Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *J. Vet. Inter. Med.*, v.30, n.2, p.602-610, 2016. doi: 10.1111/JVIM.13917.
- HOKAMP, J.A.; NABITY, M.B. Renal biomarkers in domestic species. *Vet. Clin. Pathol.*, v.45, n.1, p.28-56, 2016. doi: 10.1111/vcp.12333.
- HORI, Y. et al. Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats. *J. Vet. Med. I Sci.*, v.80, n.3, p.447-452, 2018. doi: 10.1292/JVMS.17-0620.
- JEPSON, R.E. et al. First genome-wide association study investigating blood pressure and renal traits in domestic cats. *Sci. Rep.*, v.12, n.1, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-05494-3.
- KAUR, J.; YOUNG, B.E.; FADEL, P.J. Sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, v.18, n.8, 2017. doi: 10.3390/IJMS18081682.
- KHAN, T.M.; KHAN, K.N.M. Acute Kidney Injury and Chronic



- Kidney Disease. *Veterinary Pathology*, v.52, n.3, p.441-444, 2015. doi: 10.1177/0300985814568358.
- KONGTASAI, T. et al. Renal biomarkers in cats: a review of the current status in chronic kidney disease. *J. Vet. Inter. Med.*, v.36, n.2, p.379-396, 2022. doi: 10.1111/JVIM.16377.
- KUKANICH, K. et al. Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.*, v.23, n.2, p.138-148, 2021. doi: <https://doi.org/10.1177/1098612X20935750>.
- LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in kidney disease. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, v.47, n.2, p.471-490, 2017. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.09.011.
- LEES, G.E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J. Vet. Inter. Med.*, v.19, n.3, p.377-385, 2005. doi: 10.1892/0891-6640.
- LÓPEZ, M.C. et al. Is proteinuria a rare condition in apparently healthy and sick cats? A feline practice experience (2007-2018). *Open Vet. J.*, v.11, n.3, p.508-516, 2021. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i3.2.
- MONTEIRO, B. et al. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. *J. Small Anim. Pract.*, v.60, n.8, p.459-462, 2019. doi: 10.1111/JSAP.13012.
- OSBORN, J.W.; TYSHYNSKY, R.; VULCHANOVA, L. Function of Renal Nerves in Kidney Physiology and Pathophysiology. *Ann. Rev. Physiol.*, v.83, p.429-450, 2021 doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-091656.
- PARKER, V.J. Nutritional management for dogs and cats with chronic kidney disease. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, v.51, n.3, p.685-710, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.007>.
- PAYNE, J.R.; BRODBELT, D.C.; LUIS FUENTES, V. Blood pressure measurements in 780 apparently healthy cats. *J. Vet. Inter. Med.*, v.31, n.1, p.15-21, 2017. doi: 10.1111/JVIM.14625.
- POLZIN, D.J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, v.23, n. 2, p.205-215, 2013. doi: 10.1111/vec.12034.
- QUIMBY, J.M. Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, v.46, n.6, p.1163-1181, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.004>.
- QUIMBY, J.M. et al. Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.*, v.25, 2022. doi: 10.1177/1098612X221077017.
- RAY, M. et al. 2021 AAFP Feline Senior Care Guidelines. *J. Feline Med. Surg.*, v.23, n.7, p.613-638, 1 2021. doi: 10.1177/1098612X211021538.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, v.46, n.6, p.941-960, 2016. doi: 10.1016/J.CVSM.2016.06.010.
- REYNOLDS, B. S.; LEFEBVRE, H.P. Feline CKD: pathophysiology and risk factors - what do we know? *J. Feline Med. Surg.*, v.15, n.1 p.3-14, 2013. doi: 10.1177/1098612X13495234.
- ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.*, v.41, n.1, p.1-14, 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.003>.
- SATA, Y. et al. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front. Med.*, v.5, 2018. doi: 10.3389/FMED.2018.00082.
- SCHAUF, S. et al. Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. *J. Vet. Inter. Med.*, v.35, n.6, p.2797-2811, 2021. doi: 10.1111/JVIM.16263.
- SIEBERG, L.G.; QUIMBY, J.M. Retrospective study of the efficacy of oral potassium supplementation in cats with kidney disease. *J. Feline Med. Surg.*, v.22, n.6, p.539-543, 2020. doi: <https://doi.org/10.1177/1098612X19862084>.
- SPARKES, A. et al. The Mercury Challenge': feline systolic blood pressure in primary care practice: a European survey. *J. Feline Med. Surg.*, v.36, 2022. doi: 10.1177/1098612X16631234.
- SPENCER, S.; WHEELER-JONES, C.; ELLIOTT, J. Hypoxia and chronic kidney disease: Possible mechanisms, therapeutic targets, and relevance to cats. *Vet. J.*, v.274, p.105714, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105714>.
- TANG, P.K. et al. Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Inter. Med.*, v.35, n.1, p.321-332, 2021. doi: 10.1111/JVIM.15996.
- TINSMAN, A.E.; BELLIS, T.J. Hyperinsulinemia/euglycemia and intravenous lipid emulsion therapy for the management of severe amlodipine toxicosis in a cat. *Clin. Case Rep.*, v.9, n.12, p.e05175, 2021. doi: 10.1002/ccr3.5175.
- VAN DEN BROEK, D.H.N. et al. Chronic kidney disease in cats and the risk of total hypercalcemia. *J. Vet. Inter. Med.*, v.31, n.2, p.465-475, 2017+ doi: 10.1111/JVIM.14643.
- VAN DEN BROEK, D.H.N. et al. E. Ionized hypercalcemia in cats with azotemic chronic kidney disease (2012-2018). *J. Vet. Inter. Med.*, v.36, n.4, p.1312-1321, 2022. doi: 10.1111/JVIM.16430.
- YANG, T.; LIU, M. Regulation and function of renal medullary cyclooxygenase-2 during high salt loading. *Front. Biosci. - Landmark*, v.22, n.1, p.128-136, 2017 doi: 10.1016/J.COPH.2014.12.011