

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**Doença renal crônica em felinos e a atualização da diretriz preconizada pela
*International Renal Interest Society (IRIS)***

Autora: Ana Maria Guimarães Sandoval

PORTO ALEGRE

2018/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Doença renal crônica em felinos e a atualização da diretriz preconizada pela *International Renal Interest Society* (IRIS)

Autora: Ana Maria Guimarães Sandoval

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária
como requisito parcial para a obtenção da
graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi

PORTO ALEGRE

2018/2

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a meus pais, Jane e José Luis, que sempre estiveram ao meu lado, me dando força e me apoiando em todas as minhas decisões, eu amo vocês.

As minhas irmãs, Andrea e Laura, que sem elas não poderia estar aqui, tenho muita sorte de ter vocês na minha vida. Vocês são a minha inspiração, eu as amo incondicionalmente.

Ao meu namorado, Thomas Queiróz que esteve ao meu lado me apoiando, me dando força e aguentou todas as minhas crises. Eu te amo.

A minha professora orientadora, Anelise Bonilla Trindade Gerardi por ser uma profissional na qual eu admiro muito e por me ajudar nessa etapa da minha vida.

Aos professores que tive o prazer em conhecer nessa caminhada, no qual me ajudaram a crescer profissionalmente.

“A compaixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana!” **Charles Darwin**

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade comum em felinos, principalmente em animais mais velhos, sendo a segunda doença com maior mortalidade nos idosos. Os sinais clínicos variam conforme o estágio da doença em que o paciente se encontra, sendo obrigatório a realização de exames complementares para a conclusão do diagnóstico. Não apresenta cura, porém existem vários tratamentos para melhorar a qualidade e expectativa de vida do paciente. No passado, havia uma classificação para doença renal crônica que era dividida em doença leve, moderada e importante, o que levava a diferentes condutas de tratamentos em casos semelhantes. Com isso, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society -IRIS*) criou um novo sistema de classificação para DRC, estadiando a doença em quatro estágios e propôs um tratamento para cada um. A classificação baseava-se principalmente nos valores de creatinina sérica, e fazia um subestadiamento com os valores de proteinúria e pressão arterial sistêmica. Em 2017, foi acrescentado um novo exame o qual é avaliado em conjunto com a creatinina. Este exame é baseado na concentração de dimetilarginina simétrica sérica (SDMA), um subproduto da metilação da proteína, com excreção principalmente via renal, não sofrendo influências extra-renais e tornando-se assim um excelente marcador da função renal. Este exame é capaz de detectar a DRC antes dos valores de creatinina se alterarem. A sobrevida do paciente está diretamente relacionada ao diagnóstico precoce da doença, já que se detectada precocemente, se pode retardar a redução da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, retardar a evolução da doença. Desta maneira, o presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a classificação da doença renal crônica em felinos segundo a atualização da diretriz preconizada pela *International Renal Interest Society (IRIS)*.

Palavras-chave: Nefropatia. Estadiamento. Gatos. Dimetilarginina simétrica.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a common disease in felines, especially in older animals. The clinical signs are comparable to the stage of the disease in which the patient is meeting, being submitted to complementary tests for the conclusion of the diagnosis. It does not present cure, it performs several treatments to improve the quality and the life expectancy of the patient. In the past, there was a classification for chronic kidney disease that was divided into mild, moderate, and important function, which led to several patient behaviors in similar cases. With this, the International Renal Interest Society (IRIS) created a new classification system for CKD, estaging the disease in a four stages and proposed treatment for each. Classification was based mainly on serum creatinine values, and subestablishment with the values of proteinuria and systemic arterial pressure. In 2017, a new test has been added which is evaluated together with a creatinine. This test is based on dimethylarylenediamine stimulation (SDMA), one subproduct of methylation of protein, in excretion primarily via renal, is in the influenza and extra-renal becoming well the ultimate marker of renal function. This test can detect a CKD before the creatinine values resolve. The patient's survival is directly related to the early diagnosis of the disease, since it is detected early, it can be delayed by the reduction of glomerular filtration and, consequently, delay the evolution of the disease. The aim of this study was to review the classification of chronic kidney disease in felines according to the guidelines recommended by the International Renal Interest Society (IRIS).

Keywords: Nephropathy. Staging. Cats. Symmetrical Dimethylarginine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de referência da densidade urinária em felinos	23
Tabela 2 - Estadiamento da DRC em gatos preconizado pela IRIS com base na creatinina sérica.....	28
Tabela 3 - Subestadiamento da IRIS com base na proteinúria	29
Tabela 4 - Subestadiamento da IRIS com base na pressão arterial	29
Tabela 5 - Tratamento recomendado pela IRIS, para cada estágio da DRC	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da anatomia do rim	14
Figura 2 - Desenho esquemático do néfron	16
Figura 3 - Atualização do estadiamento da IRIS com base na creatinina sérica e o SDMA.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Hormônio antidiurético
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
DRC	Doença renal crônica
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
IR	Insuficiência renal
IRIS	Sociedade Internacional de Interesse Renal
HCO ₃	Bicarbonato
PTH	Hormônio da paratireoide
SDMA	Dimetilarginina simétrica
TCD	Túbulo contorcido distal
TCP	Túbulo contorcido proximal
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 ANATOMIA DO RIM.....	13
2.2 FISIOLOGIA DO RIM	14
2.3 DOENÇA RENAL.....	17
2.4 ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	17
2.5 DIAGNÓSTICO DA DRC.....	18
2.5.1. <i>Anamnese</i>	19
2.5.2. <i>Exame clínico</i>	19
2.5.3. <i>Exames laboratoriais</i>	20
2.5.3.2 Ureia.....	21
2.5.3.3 Sódio	21
2.5.3.4 Potássio	22
2.5.3.5 Cálcio e Fósforo	22
2.5.3.7 Diagnóstico por imagem.....	24
2.6 NOVOS BIOMARCADORES	25
3. IRIS.....	27
3.1 ESTADIAMENTO DA DRC.....	27
3.2 TRATAMENTO PROPOSTO PELA IRIS	30
3.2.1. <i>Controle hídrico</i>	31
3.2.2. <i>Manejo alimentar</i>	31
3.2.3. <i>Controle da proteinúria</i>	32
3.2.4 <i>Manejo da pressão arterial</i>	32
3.2.5 <i>Acidose metabólica</i>	33
3.2.6 <i>Sintomas secundários a DRC</i>	34
4. CONCLUSÃO	36
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) afeta principalmente felinos adultos com idade a partir de 6 anos (35%), porém é mais frequente em animais acima de 15 anos (49%) (BROWN, 2011; DANIEL, 2013). Existem algumas raças que têm maior predisposição ao desenvolvimento da doença, como por exemplo os da raça Maine Coon, Abissínio, Siamês, Azul Russo, Persa, Ragdoll e Birmanês (LULICH et.al., 1992; PAEPE et al., 2012).

A doença renal crônica ocorre por um processo que acarreta em perda de néfrons ao longo de meses a anos. Essa perda dificulta progressivamente a realização de funções renais básicas de excreção, controle e síntese. Dessa forma, ocorre retenção de nitrogênio ureico, creatinina, fósforo e de outras substâncias que seriam excretadas por meio do processo de filtração glomerular (GRANT; FORRESTER, 2008).

O diagnóstico se dá através de uma avaliação completa do paciente, por meio de exames laboratoriais, como hemograma completo, perfil bioquímico sérico, dosagem de eletrólitos, hemogasometria e exame de urina, além de avaliação da pressão arterial sistêmica e exames de imagem (TUZIO, 2004). Conforme os resultados desses exames é possível determinar o grau de comprometimento renal do paciente e realizar o estadiamento do mesmo (SILVA; MARCUSSO, 2017). Dentro da avaliação do perfil bioquímico, surge um novo biomarcador renal, a Dimetilarginina Simétrica (SDMA). Esse marcador é considerado mais confiável do que a creatinina sérica, a qual até então era considerada a principal marcadora de função renal na avaliação da DRC. As vantagens do SDMA se encontram em fatores como a não interferência da massa muscular e alimentação do paciente nos seus índices, além de sua capacidade de detectar alteração da função renal quando há menos de 50% de comprometimento dos rins (SILVA; MARCUSSO, 2017), diferentemente da creatinina que detectava lesão quando o rim já estava com mais de 75% de comprometimento (GRAUER, 2010).

Com isso a *International Renal Interest Society* (IRIS), que é uma organização que tem como objetivo traçar diretrizes a fim de ajudar o médico veterinário a diagnosticar, estadiar e tratar a doença renal, atualizou seu guideline, já incluindo o uso do SDMA (<http://iris-kidney.com/about/index.html>).

Assim, o presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a classificação da doença renal crônica em felinos segundo a atualização da diretriz preconizada pela *International Renal Interest Society* (IRIS).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMIA DO RIM

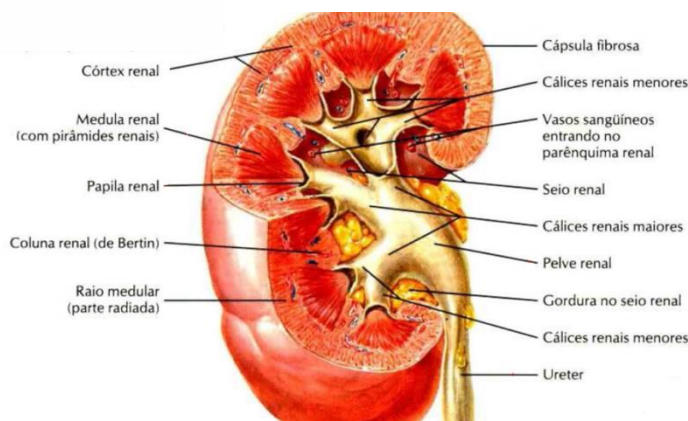
Os rins são órgãos que se apresentam em pares, localizados contra a parede dorsal do abdômen, um de cada lado da aorta e veia cava caudal (FRANDSON; WILKE; FAILS, 2011). A superfície dorsal fica em contato com os músculos sublobares (CARVALHO, 2017). O rim esquerdo está menos ligado à parede dorsal do que o rim direito, por isso sua posição é mais variável. O rim direito se encontra mais cranial do que o esquerdo e se encontra em contato com a fossa renal do lobo caudato do fígado (KEALY; MCALLISTER, 2005).

No felino o rim tem o formato de um feijão, e é mais móvel do que nas demais espécies, podendo ser facilmente palpáveis. O tamanho dos rins variam entre 38 a 44 mm de comprimento, 27 a 31 mm de largura e tem entre 20 a 25 mm de espessura, o seu peso pode variar de 15 a 30 gramas (ELLENPORT, 1986).

Cada rim possui um polo cranial, que é revestido pelo peritônio junto a superfície dorsal e ventral, e um polo caudal que é recoberto apenas na superfície ventral, além de uma borda lateral e uma medial. Na borda medial se encontra o hilo renal que é formado por veias, artérias, nervos, ureter e os vasos linfáticos (CARVALHO, 2017). O rim é revestido por uma cápsula fibrosa que possui o objetivo de proteger o órgão, prevenindo a expansão renal, devido a isso, em certas doenças em que há aumento de volume do rim, ocorre uma compressão do tecido, diminuindo suas passagens internas e gerando sensação de dor ao animal. O rim possui também uma cápsula adiposa que reveste a parte externa do hilo até a parte interna do sino renal (CARVALHO, 2017).

Ao seccionar medialmente o rim, é possível observar o parênquima renal, este se divide entre córtex renal, localizado em sua periferia, apresentando uma coloração avermelhada-marrom, e entre a medula renal, a qual se localiza centralmente e possui uma coloração mais clara. É no parênquima que se encontra a unidade funcional dos rins, os néfrons (AZEVEDO; PINTO, 2009). Na figura 1 podemos observar a anatomia do rim.

Figura 1 - Desenho esquemático da anatomia do rim



Fonte: NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 2000.

2.2 FISILOGIA DO RIM

Os rins são os grandes responsáveis pela homeostase do organismo, eles recebem cerca de 25% do débito cardíaco. Esse sangue que passa pelos rins é filtrado, a fim de eliminar substâncias que não são mais desejáveis ao organismo, e ao mesmo tempo é responsável por reabsorver substâncias necessárias que não devem ser eliminadas (VERLANDER, 2014). Os mecanismos de reabsorção e excreção são os que fazem com que o rim controle o equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-base do corpo. Além disso, os rins são responsáveis pela produção de hormônios, que regulam a pressão arterial sistêmica, controlam a eritropoiese, realizam ativação da vitamina D e atuam na gliconeogênese (LUNN, 2011).

Cada rim recebe o sangue das artérias renais que são oriundas da artéria aorta. Estas, por sua vez, entram pelo hilo renal, e se ramificam em duas, formando as artérias interlobares, uma vai irrigar a parte ventral e a outra vai irrigar a parte dorsal de cada rim. A partir disso, o fluxo sanguíneo segue das artérias arqueadas para as artérias interlobulares, seguindo para as arteríolas aferentes, as quais levam o sangue para os capilares glomerulares (FRANDSON; WILKE; FAILS, 2011). Dos capilares passam para a arteríola eferente que se ramifica: uma forma uma rede de capilares denominadas de peritubulares, onde ocorre a nutrição e oxigenação da cortical, e a outra forma vasos longos e retilíneos que nutrem e irrigam a parte medular do rim (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). Ao se encontrarem os capilares formam as veias interlobulares, convergindo nas veias arqueadas, passando para veias interlobares e, então,

desembocam na veia renal, a qual se esvazia na veia cava caudal (VERLANDER, 2014).

O néfron é formado pelo corpúsculo renal (engloba o glomérulo e a cápsula de Bowman), túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle (ramo descendente, ramo ascendente fino e ramo ascendente espesso), túbulo contorcido distal (TCD) e ducto coletor. Cada corpúsculo possui um polo vascular, no qual entra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, e possui um polo urinário que se inicia pelo túbulo proximal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

O glomérulo é formado por um tufo de capilares, que é recoberto pela cápsula de Bowman, esta possui dois folhetos, um visceral (parte interna) e outro parietal (parte externa). Entre o glomérulo e a cápsula fica o espaço de Bowman, que recebe o líquido filtrado pela parede dos capilares e o folheto visceral (BACHA; BACHA, 2003). No glomérulo ocorre a filtração do sangue, ela ocorre porque há uma pressão de filtração que força os líquidos a passarem dos capilares glomerulares para o lúmen da cápsula de Bowman, as forças que atuam para a filtração são: a pressão hidrostática nos capilares e as que se opõem são a pressão oncótica, nos capilares glomerulares, e a pressão hidrostática no espaço de Bowman (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). A filtração glomerular é responsável por reter elementos celulares e proteínas com médio a alto peso molecular no sangue, e por formar o ultrafiltrado, o qual é constituído inicialmente por composição eletrolítica e aquosa quase idêntica ao plasma, passando água e elementos acelulares (VARLANDER, 2014). Este filtrado formado vai para o TCP que se localiza no córtex renal, junto aos glomérulos (MACIEL, 2008). O TCP é responsável por cerca de 60% da reabsorção das substâncias (SOUZA; ELIAS, 2006). Entre as substâncias reabsorvidas estão: glicose, aminoácidos, fosfato, sulfato e ânions orgânicos, sendo que a glicose é reabsorvida em quase sua totalidade, cerca de 99% em condições normais (ALEO et al., 2002). O TCP também reabsorve cerca de 60 a 85% do bicarbonato (HCO_3), eliminando o excesso de ácido do organismo (LANGSTON, 2008). A partir do TCP o líquido passa, então, para a alça de Henle (GANS; MERCER, 1988).

O ramo descendente da alça é impermeável ao sódio, havendo ali maior reabsorção de água, já no ramo ascendente fino a alça é impermeável a água e permeável ao sódio, no ramo ascendente espesso há reabsorção de solutos como sódio, cloro e cátions divalentes. Da alça de Henle o filtrado vai para o TCD, situado perto do

córtex renal (GOBE; JOHNSON, 2007). Do TCD vai para o túbulo coletor, que recebe o filtrado de vários néfrons. O túbulo coletor passa do córtex para a medula, e desemboca na pelve renal (MACIEL, 2008). O TCD e o ducto coletor são os que controlam a taxa final de excreção de eletrólitos e água a fim de manter a homeostase (GOBE; JOHNSON, 2007). Estes são influenciados por diversos hormônios como: aldosterona, peptídeo natriurético atrial, hormônio antidiurético (ADH), vitamina D3 e calcitonina (MERCADANTE; ARCURI, 2004).

A mácula densa é a porção onde o complexo justaglomerular, que possui células especializadas, entra em contato com uma parte do TCD (GANS; MERCER, 1988). Se precisar são essas células que liberam o hormônio chamado renina, o qual afeta indiretamente a pressão arterial, pois estimula a liberação de angiotensina II no sangue, provocando uma vasoconstrição, conseqüentemente aumentando a pressão arterial e ao mesmo tempo estimulando a liberação de aldosterona no córtex da adrenal e vasopressina na hipófise anterior. Esses hormônios agem na reabsorção de água e sais no rim (MACIEL, 2008).

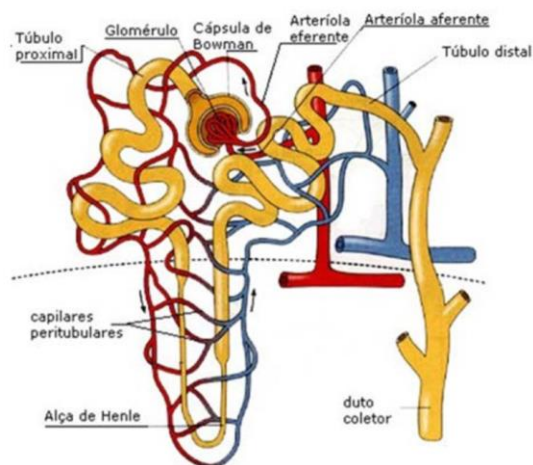
Os rins também são responsáveis pela homeostasia do cálcio e do fósforo, junto do intestino e dos ossos.

É no rim que a enzima alfa hidroxilase converte o 25-dihidroxicolecalciferol para formar a vitamina D3, 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol). E também é o local de metabolismo e excreção do hormônio da paratireoide (PTH).

A eritropoietina é uma glicoproteína sintetizada principalmente nos rins, ela age diretamente na medula óssea, estimulando a produção de hemácias (MACIEL, 2008).

Na figura 2 podemos analisar o néfron.

Figura 2 - Desenho esquemático do néfron



Fonte: GUYTON; HALL, 2006

2.3 DOENÇA RENAL

Para podermos entender a doença renal, é importante definirmos alguns termos (POLZIN et al., 2005). A Insuficiência renal (IR) ocorre quando o rim não consegue realizar suas funções normalmente mas ainda consegue excretar produtos nitrogenados não proteicos de forma eficaz (CORTADELLAS; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, 2012). Este termo era mais utilizado como um sinônimo de diminuição da taxa de filtração glomerular (ALZEN; SCHOR, 2011). O termo falha renal é quando o rim não consegue excretar os produtos nitrogenados não proteicos. Isso ocorre quando há uma lesão que acomete mais de 75% dos néfrons. Esses dois termos: falha renal e insuficiência renal crônica foram substituídos por doença renal crônica (CORTADELLAS; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, 2012).

A doença renal crônica é definida quando há uma alteração estrutural ou funcional do rim, com ou sem diminuição da TFG (JUNIOR, 2004). Que pode acometer glomérulos, túbulos, tecido intersticial ou vasos e podem ter diversas causas (POLZIN, 2008). A lesão renal deve estar presente no mínimo há três meses para ser considerada crônica, (POLZIN et al., 2005; POLZIN, 2008) gerando um dano progressivo e que não pode ser reparado, visto que ocasiona uma diminuição dos néfrons funcionais (FOSTER, 2013).

Outro termo que é importante diferenciar é azotemia de uremia. A azotemia ocorre quando há acúmulo de produtos nitrogenados não proteicos na corrente sanguínea pela falha de filtração glomerular. Geralmente detectada pela concentração aumentada de ureia e creatinina no soro ou no plasma sanguíneo. Pode ser classificada em pré-renal (quando ocorre uma redução da perfusão renal, por uma desidratação ou falha cardíaca), renal (quando a alteração da função dos rins) ou pós-renal (quando há problema na eliminação da urina, como em casos de obstrução). Agora quando o paciente apresenta sinais clínicos, pelo acúmulo dessas toxinas, passa a se chamar de uremia ou síndrome urêmica (CORTADELLAS; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, 2012).

2.4 ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC afeta principalmente a espécie felina e pode ter origem congênita, familiar ou adquirida, e pode se desenvolver em qualquer idade (RUBIN, 1997). Pode

acometer até 35% dos gatos com idade superior a cinco anos. E esse índice aumenta para 49% em animais com mais de 15 anos de idade (DANIEL, 2013).

Existem algumas raças com maior predisposição, como os da raça Maine Coon, Abissínio, Siamês, Azul Russo, Persa, Ragdoll e Birmanês (LULICH et.al., 1992; PAEPE et al., 2012). Não há diferença de incidência baseado em gênero, porém há um estudo que observou que gatos castrados podem desenvolver sinais de DRC mais cedo que gatas castradas (XAVIER, 2016).

Existem alguns fatores considerados de risco para que ocorra o desenvolvimento da DRC, como a hipercalcemia, doenças cardíacas, doenças periodontais ou infecciosas (peritonite infecciosa felina, vírus da imunodeficiência felina, vírus da leucemia felina), além de cistite, urolitíase, hipertireoidismo e diabetes mellitus. Alguns grupos terapêuticos também foram associados a DRC, tais como o uso dos aminoglicosídeos, sulfonamidas, polimixinas e anfotericina (XAVIER, 2016).

Além disso, já existem estudos associando o uso de vacinas a DRC. Isso poderia ocorrer porque ao fabricar as vacinas, o vírus utilizado é replicado em uma linha de células derivado de células epiteliais dos túbulos renais dos felinos, nas células chamadas de Crandell-Rees. No processo de purificação, é impossível a remoção total dos componentes antigênicos, portanto pode haver uma exposição a esses componentes, os quais levam a uma produção de anticorpos, que ao se ligarem as proteínas renais podem iniciar uma resposta inflamatória (JEPSON, 2016).

2.5 DIAGNÓSTICO DA DRC

A DRC vai de um estágio inicial não-azotêmico até um estágio terminal com síndrome urêmica, que acaba levando o animal ao óbito. A progressão da doença depende de cada animal, podendo ter um desenvolvimento muito rápido, em poucas semanas, ou pode perdurar por mais tempo, fazendo com que o paciente se mantenha estável, com uma progressão lenta da DRC. A sobrevida do paciente depende do momento em que a doença é diagnosticada e o tratamento que é realizado (CORTADELLAS; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, 2012).

Para poder diagnosticar a doença renal deve ser realizado uma anamnese completa, um criterioso exame físico, além de exames complementares para a confirmação da doença, como exames laboratoriais e exames de imagem (POLZIN, 2011).

2.5.1. Anamnese

Os sinais da DRC podem passar despercebidos aos tutores principalmente no início da doença, já que a isostenúria e a azotemia (elevação sanguínea de compostos nitrogenados) não se desenvolvem até 66% a 75 % de perda de néfron, respectivamente (FOSTER, 2013). Os sinais variam de acordo com o estágio da doença, mas os sinais mais comuns na anamnese são poliúria e polidipsia (mais difícil de ser detectado em gatos que em cães), anorexia, letargia, vômitos, perda de peso, noctúria, constipação, diarreia, cegueira aguda devido a hipertensão, crises convulsivas quando a doença está avançada, ptialismo (produção de saliva) e fraqueza muscular com ventroflexão cervical pela miopatia hipocalêmica (TILLEY; SMITH, 2015).

2.5.2. Exame clínico

No exame clínico é importante avaliar o grau de hidratação do paciente por meio da avaliação da elasticidade cutânea e da umidade das mucosas (GRANT; FORRESTER, 2008). Caso o animal esteja anêmico pode apresentar mucosas pálidas, e se estiver desidratado suas mucosas podem estar secas ou, nos casos de vômitos por gastrite urêmica, elas podem se apresentar úmidas (TUZIO, 2004).

Deve-se examinar a cavidade bucal para observar se há úlceras, que ocorrem quando a uremia está presente (GRANT; FORRESTER, 2008). Nesse momento deve-se observar se há presença de hálito pútrido, manchas na língua (TUZIO, 2004).

Um completo exame oftálmico é preciso pois a hipertensão que pode ocorrer devido a DRC pode acabar ocasionando uma hemorragia ou, até mesmo, um deslocamento de retina (GRANT; FORRESTER, 2008). O reflexo pupilar à luz pode estar diminuído, podendo o paciente apresentar glaucoma ou hifema (TUZIO, 2004).

Na ausculta cardíaca uma taquicardia pode estar presente em pacientes desidratados e hipovolêmicos. Também deve-se observar se há arritmias cardíacas que podem originar-se de uma miocardite urêmica (TUZIO, 2004).

Na palpação do abdômen é importante avaliar o tamanho e a consistência dos dois rins. Os rins pequenos e firmes e/ou nodulares e irregulares são característicos de DRC, mas os rins podem se apresentar de forma normal, e não se pode descartar a doença (GRANT; FORRESTER, 2008). É importante salientar que certas doenças que podem ocasionar uma DRC, podem gerar uma renomegalia, ou seja, um aumento do tamanho

dos rins como na hidronefrose, peritonite infecciosa felina, linfoma renal e síndrome do rim policístico (TUZIO, 2004).

A perda muscular pode indicar um estado nutricional deficiente (FOSTER, 2013). O paciente também pode apresentar ascite e edema subcutâneo por uma hipoalbuminemia secundária à doença glomerular grave (GRANT; FORRESTER, 2008)

2.5.3. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são de extrema importância no diagnóstico da DRC, pois a partir dos resultados obtidos nos exames se pode estadiar o paciente, e estabelecer o tratamento adequado, e um prognóstico melhor ao paciente (ELLIOT; WATSON, 2009). O exame ideal para determinar a função renal seria realizar o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) (BROWN, 2015; RELFORD et al., 2016). Entretanto, este exame não é realizado na rotina clínica veterinária, por ser complexo e passível de falhas por se tratar de animais (FINCO et al., 1971; BEXFIELD et al., 2008; CORTADELLAS, 2010). Para realizar a TFG, deve-se administrar ao paciente uma substância exógena que não tenha metabolismo sistêmico, e que tenha filtração livre pelos glomérulos e que ao passar pelos túbulos renais não seja secretado ou que tenha absorção. As principais substâncias administradas são a inulina, agentes de contraste ou radioisótopos. Além das substâncias exógenas, pode-se utilizar a creatinina endógena. O cálculo se baseia através da mensuração da urina produzida pelo paciente durante 24 horas e da coleta da creatinina sérica no período médio desse intervalo (FINCO et al., 1991). Este cálculo quer observar o quanto da substância exógena foi excretada pelo rim, e se o mesmo saiu da corrente sanguínea (MIDKIFF, 2000)

Na prática, se utilizam marcadores indiretos da mensuração da TFG, sendo os principais a creatinina e a ureia sérica (CORTADELLAS; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, 2012). Os valores de referências citados podem variar de acordo com o laboratório e/ou técnica utilizada.

2.5.3.1. Creatinina

Nos tecidos musculares se localiza a creatina, que é usada para estocar energia no músculo como fosfocreatina. O catabolismo da creatina em creatinina plasmática ocorre

de forma constante, em média 2% por dia. Esse metabolismo depende da massa muscular total, ou seja, o valor da creatinina pode se encontrar diminuído caso o animal tenha uma perda muscular significativa (BUSCH, 2004) ou pode estar aumentado pelo aumento de massa muscular, aumento da absorção intestinal pela creatinina exógena, ou se o paciente estiver desidratado. Muitos animais chegam caquéticos, desidratados na consulta e estes fatores devem ser levados em consideração, para que não haja interferência na interpretação dos exames (LEFEBVRE et al., 2015). Alguns fármacos podem aumentar o valor da creatinina sérica sem alterar a TFG, como, por exemplo, a cimetidina, trimetoprim, pirimetamina e salicilatos. Os corticosteroides e os metabólitos da vitamina D podem alterar a taxa de produção e a liberação da creatinina (WEINERT et al., 2011). Entretanto, esta interferência não se dá de maneira tão simples, já que a produção ocorre de forma constata, sendo difícil ser afetada por um catabolismo proteico alimentar ou tecidual (BUSCH, 2004).

A creatinina é excretada via renal, onde passa livremente pelos glomérulos, sem que ocorra sua reabsorção ou secreção nos túbulos renais (FINCO; et al, 1991). É importante saber que a concentração sérica de creatinina e a TFG não estão linearmente relacionadas, isso quer dizer que quando há um aumento de creatinina sérica já existe uma perda de mais de três quartos dos néfrons (BUSCH, 2004). Os valores de referência ficam entre 0,5 a 1,6 ml/dL (LEES, 2004; KANECO et al., 2008)

2.5.3.2 Ureia

As proteínas derivadas dos tecidos ou da alimentação são catabolizadas (quebradas) em aminoácidos que produzem compostos nitrogenados. Um desses é a amônia que é tóxica ao organismo, sendo necessário ser sintetizada no fígado para se transformar em ureia. No intestino ocorre a ação das bactérias nos aminoácidos da dieta, onde a amônia é absorvida, e junto com a ureia endógena recirculante é levada para o fígado para ser transformada em ureia, sendo excretada pelo rim (BUSCH, 2004).

A ureia sofre mais interferências extra-renais que a creatinina, fatores como aporte protéico, função hepática, fluxo urinário, alguns fármacos afetam seu resultado (BROWN, 2015; POLZIN et al., 2005). Os valores de referência ficam entre 35 a 100 µg/dl (VADEN et al., 2013).

2.5.3.3 Sódio

Os rins são os principais controladores da quantidade de água e sódio presente no corpo, eles mantêm o controle da concentração plasmática dentro de um limite estreito. O sódio se encontra principalmente no fluido extracelular e tem um grande papel na determinação do volume e da pressão oncótica. As membranas plasmáticas das células são impermeáveis ao sódio, tendo uma baixa concentração. E caso uma molécula de sódio entre na célula, a bomba de sódio a retira (BUSCH, 2004).

A concentração sérica é entre 335 a 360 mg/dL, sendo que na DRC estável, estes valores ficam dentro da normalidade (GRAUER, 2010; CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). Na fase final da DRC, a excreção tende a aumentar, dessa forma se o animal obtiver uma desidratação moderada, isso poderá acarretar em um quadro de hiponatremia (BUSCH, 2004)

2.5.3.4 Potássio

Diferente do sódio, quase todo o potássio é encontrado nas células, sendo mantidos ali pela bomba sódio:potássio e apenas 2% de seu total no organismo se encontra no fluido extracelular (BUSCH, 2004). Suas concentrações se encontram entre 3,5 a 5,5 mEq/l (VADEN et al., 2013). Os valores do potássio sérico podem estar diminuídos no início da DRC, pela excreção. Na maioria dos pacientes, esse valor se mantém estável (GRAUER, 2010; CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). No entanto, na fase terminal da DRC ocorre a retenção de potássio e o aumento do seu valor plasmático (BUSCH, 2004)

2.5.3.5 Cálcio e Fósforo

O cálcio total é formado pelo somatório do cálcio ionizado (50%), com o cálcio ligado à proteína (40%) e o cálcio quelado com ânions, como o fosfato e o citrato (10%) (BUSCH, 2004). Os valores do cálcio total ficam entre 8,0 a 11,5 mg/dl (2,00 a 2,88 mmol/l) e do cálcio ionizado fica entre 4,5 a 5,5 mg/dl (1,13 a 1,38 mmol/l) (VADEN et al., 2013)

O fósforo é proveniente principalmente da dieta, estando presente nos ossos e nos dentes. Atua em diferentes funções, como na estocagem, liberação e transferência de energia e no metabolismo ácido-básico (BUSCH, 2004). Sendo valor de referência entre

3,0 a 6,1 mg/dl (0,97 a 1,97 mmol/l) (VADEN et al., 2013). Na DRC, quando sua evolução é lenta, pode-se acarretar uma hipocalcemia, que estimula o reflexo do paratormônio e acaba fazendo uma desmineralização óssea, ou seja, ocorre um hiperparatireoidismo secundário renal. Este mecanismo acaba restabelecendo os níveis de cálcio, mas aumenta a liberação de fosfato no plasma (BUSCH, 2004).

2.5.3.6. Urinálise

A análise qualitativa da urina é um exame simples e através deste exame, se determina a densidade urinária, análise de sedimento, bioquímica e se faz cultura da urina (GOLDSTEIN, 2005). A urina coletada deve ser encaminhada imediatamente ao laboratório para análise, o tempo não deve ultrapassar 30 minutos em temperatura ambiente, caso demore mais tempo a amostra deve ser refrigerada a 4°C não ultrapassando um limite máximo de 12 horas até o exame (BRUSCH, 2004).

A densidade urinária avalia se o rim está conseguindo manter a homeostase, através da retenção ou eliminação da água, deixando a urina mais ou menos concentrada. Os valores da densidade (tabela 1) nos felinos podem ter uma variação de 1.001 a 1.085, sendo que normalmente fica entre 1.035 a 1.060. Quando 2/3 dos néfrons estão comprometidos, o rim fica com a capacidade de concentrar a urina prejudicada (WATSON; LEFEBVRE; ELLIOT, 2015). Embora, nos gatos a azotemia possa se desenvolver antes que o rim perca sua capacidade de concentrar urina (TUZIO, 2004).

Tabela 1 – Valores de referência da densidade urinária em felinos

VALORES DE REFERÊNCIA	DENSIDADE URINARIA
Hipostenúria	1.001 – 1.007
Isostenúria	1.008 – 1.012
Urina minimamente concentrada	1.013 – 1.040
Hiperestenúria	> 1.040 – 1.060

Fonte: GRAUER, 1994

Apenas a densidade baixa não é capaz de diagnosticar a DRC. Outros parâmetros devem ser levados em consideração, como ureia e creatinina séricas. Já que outras doenças poliúricas apresentam densidade parecida (BRUSCH, 2004).

No exame químico, se analisa o pH urinário, que em gatos varia de neutro a ácido, ou seja um pH entre 5 e 7 (MEUTEN, 2015). O pH urinário nem sempre é igual ao pH

sanguíneo, e é importante saber que a dieta, uma infecção bacteriana e o tempo de retenção urinária podem variar o pH. Também é analisado se há presença de glicose na amostra, uma glicosúria pode ser resultado de uma hiperglicemia ou de uma lesão no túbulo proximal renal, o normal é que os túbulos proximais reabsorvam toda a glicose que foi filtrada, mas se houver uma hiperglicemia, o rim não consegue reabsorver toda a glicose causando a glicosúria. A glicosúria sem o aumento da glicemia no sangue, ocorre quando se tem um defeito na reabsorção tubular por problema renal (LEES et al., 2005; SYME, 2009)

Para detecção de proteína existem vários métodos, o mais confiável seria fazer a quantificação de excreção de proteínas urinárias através da coleta da urina produzida durante 24 horas. Por se tratar de animais este método se torna difícil de ser executado (MOORE; BRUM; BROWN, 1991; LEES et al., 2005;).

Nem toda proteinúria tem sua causa em uma condição patológica, ela pode ser por um processo fisiológico, como ocorre em exercícios intensos, convulsões, febre e estresse. A causa de haver proteinúria nesses casos não é bem claro, mas acredita se que ocorra uma vasoconstrição renal transitória, isquemia ou uma congestão (McCAW; KNAPP; HEWETT, 1985). Quando a proteinúria é de origem renal se pode observar uma perda da filtração glomerular seletiva, ou seja, se encontra uma quantidade maior de proteína plasmática no filtrado. Ou pode não estar havendo a reabsorção da proteína filtrada de forma adequada (GRAUER, 2016).

2.5.3.7 Diagnóstico por imagem

No diagnóstico por imagem se utiliza exames de ultrassonografia e/ou radiografia, quando o paciente tem DRC avançada, o rim se apresenta diminuído e com bordas irregulares, podendo apresentar uma distinção diminuída entre a cortical e a medular, e a visualização da arquitetura interna do rim fica comprometida (NYLAND, et. al, 1995; LARSON, 2009; MANTIS, 2008; BURKL; FEENEY, 2003). Além disso pode apresentar pequenas áreas de mineralização, que aparecem como focos hiperecoicos e de coloração clara (DENNIS; MCCONNEL, 2007).

Os exames de imagens são ótimos meios de diagnóstico, apesar das doenças renais se apresentarem de formas muito parecidas. Por isso é necessários exames complementares para poder se ter o diagnóstico correto (VICENTE; MAMPRIM; VULCAN, 2008).

2.6 NOVOS BIOMARCADORES

A medicina veterinária tem evoluído muito no manejo de doenças renais, mas se sabe que mesmo fazendo o diagnóstico e tratando a DRC, a doença ainda é detectada tardiamente, devido aos exames que utilizamos na rotina clínica (SEGEV, 2018). Neste sentido, pesquisas procuram identificar novos biomarcadores para a detecção precoce da doença, e estudos recentes apontam novos biomarcadores, entre esses: a cistatina C, o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23), e a dimetilarginina simétrica (SDMA) (QUIMBY, 2015).

A cistatina C é um inibidor da proteinase cisteína, sendo considerada uma das mais importantes. Ela inibe as proteases que são secretadas de células doentes ou células que se romperam, fazendo a proteção do tecido conjuntivo (SHLIPAK; PRAUGHT; SARNAK, 2006; PRATES et al., 2007). Ela é produzida em todas as células nucleadas, de forma constante. Possui uma massa molecular pequena, sendo filtrada livremente, sai praticamente toda da circulação (MADERO; SARNAK; STEVENS, 2006). A cistatina C sofre uma reabsorção de 99% pelas células tubulares, onde vai sofrer degradação dentro dos lisossomos (ROYAKKERS et al., 2011). Não sofre influência da massa muscular, do estado nutricional ou em casos em que o paciente se encontra com febre (SHLIPAK; PRAUGHT; SARNAK, 2006; PRATES et al., 2007).

O seu uso ainda é limitado pelo alto custo quando comparado com a creatinina. Na medicina veterinária ainda não se tem muitos estudos mostrando a sua eficiência como biomarcador precoce da função renal. Os estudos comparam a cistatina C com a creatinina, e não como um marcador direto da taxa de filtração glomerular (SOUZA, 2012).

O FGF-23 atua no metabolismo do fósforo (P) e da inibição da 1α hidroxilase, que é a responsável pela síntese de calcitriol (LIU; QUARKES, 2007). O P na DRC se eleva quando a doença já está em um estágio avançado, e consegue se manter em níveis normais por um longo período, pois através do PTH e do FGF-23 ocorre um aumento a excreção de P, ou seja, eleva os valores de PTH e FGF-23 e reduz os níveis de calcitriol (OLIVEIRA; MOYSES, 2010). Com isso na DRC, se tem um aumento de FGF-23 junto com o declínio da função renal, e antes do aumento do fosfato no sangue (SEILER; HEINE; FLISER, 2009). Em gatos, a determinação do FGF-23 por ELISA

foi validada apesar da precisão não ser conhecida, o intervalo de referência é de 56 – 700 pg / ml (ELLIOTT, 2015). Alguns estudos relatam que se tem interferência nos resultados quando há uma restrição dietética de fosfato (GEDDES et al., 2013). E que gatos com hipercalcemia também elevam os valores de FGF-23 (ELLIOTT, 2015).

Há décadas, que as dimetilargininas são conhecidas (KAKIMOTO; AKAZAWA, 1970; MCDERMOTT, 1976). Mas no início, os estudos se concentraram na dimetilarginina assimétrica (ADMA), que está relacionada a fatores de risco cardiovasculares (COOKE, 2004). Tanto a dimetilarginina simétrica (SDMA) como a ADMA, são moléculas que resultam da metilação intranuclear do aminoácido arginina (KIELSTEIN et al, 2006), essa metilação se faz necessária para o processamento de RNA, transporte de proteína e transdução de sinal. A metilação é catalisada por um grupo de enzimas, que leva a formação da proteína que contém os derivados da arginina (McBride; SILVER, 2001). Quando estas proteínas sofrem a proteólise, as metilargininas são liberadas na corrente sanguínea. E tanto o SDMA quanto o ADMA são excretados pelo rim (KAKIMOTO; AKAZAWA, 1970), a diferença é que o ADMA é amplamente metabolizado no organismo e o SDMA é eliminado principalmente pela via renal (MCDERMOTT, 1976). Sendo, então, sugerido como possível candidato para substituir a TFG (KIELSTEIN et al., 2006).

Um estudo realizado com 2100 pacientes humanos confirmou que o SDMA é um marcador endógeno para a função renal. Os níveis de SDMA estão diretamente relacionados com a TFG, conforme avaliado pela depuração da creatinina ou da inulina (KIELSTEIN et al., 2006). Conforme RELFORD et al. (2016), o SDMA é um biomarcador mais específico, e tem a vantagem de não sofrer influências extra renais como a creatinina. Além disso, o exame consegue identificar a DRC em paciente em estágio 1 e início do estágio 2, onde os animais ainda não apresentam sinais clínicos, ou apresentam poucos sinais e a creatinina ainda não se mostra elevada. Já que o SDMA sérico se eleva quando há uma perda de, em média, 40% da TFG. Nesse sentido, a vantagem do SDMA é poder realizar um diagnóstico precoce da doença renal (HALL et al., 2014).

A determinação dos valores foi estabelecida pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Onde foram analisados animais a partir de um ano de idade, que estavam clinicamente saudáveis. Os animais receberam apenas antiparasitários e

medicamento para combate de dirofilária. O intervalo foi igual para cães e gatos e ficou entre 0–14 µg/dL (RENTKO et al., 2013).

É importante ressaltar que alguns estudos mostram que suplementação a longo prazo de L-arginina, não aumenta o valor de SDMA, não havendo impacto no exame (RYTLEWSKI; OLSZANECKI; ZDEBSKI, 2005).

3. IRIS

A *International Renal Interest Society* (IRIS) foi fundada em 1998, em Viena, na Áustria, com o apoio da *Novartis Animal Health* adquirida e agora apoiada pela *Elanco Animal Health*. O grupo possui 15 veterinários independentes, de 11 países e todos com especialização em nefrologia. O intuito desta organização é que se tenha um conjunto de diretrizes que sejam reconhecidas internacionalmente, a fim de ajudar os médicos veterinários a estadiar e tratar a doença renal em pequenos animais da melhor forma possível. Em 2012, o estatuto da IRIS foi finalizado e adotado pela diretoria da IRIS em 2013. Todos os anos o grupo se reúne para poder revisar e atualizar as diretrizes. Iremos abordar a última atualização do estadiamento realizada em 2017, que faz a introdução do exame SDMA (<http://iris-kidney.com/about/index.html>).

Para poder realizar o estadiamento correto, o paciente deve estar estável não podendo estar descompensado, e nem com alterações drásticas do valor da creatinina sérica em um curto período. Portanto, se o paciente estiver azotêmico, antes deve saber se a causa é pré-renal, renal intrínseca ou pós-renal. E se identificada como renal intrínseca deve-se avaliar se é aguda, crônica descompensada ou crônica. Para o paciente estabilizar normalmente leva de 4 a 12 semanas. Antes da atualização o estadiamento se baseava nos valores de creatinina sérica e realizava um subestadiamento com a proteinúria e a pressão arterial (ELLIOT; WATSON, 2016).

3.1 Estadiamento da DRC

O primeiro exame que se baseia o estadiamento é a creatinina no sangue, e deve-se realizar de duas a três coletas com o paciente estável. Na tabela 2, se encontra o valor de creatinina com o respectivo estágio da doença (ANJOS et al., 2014). Se pode observar na tabela 2.

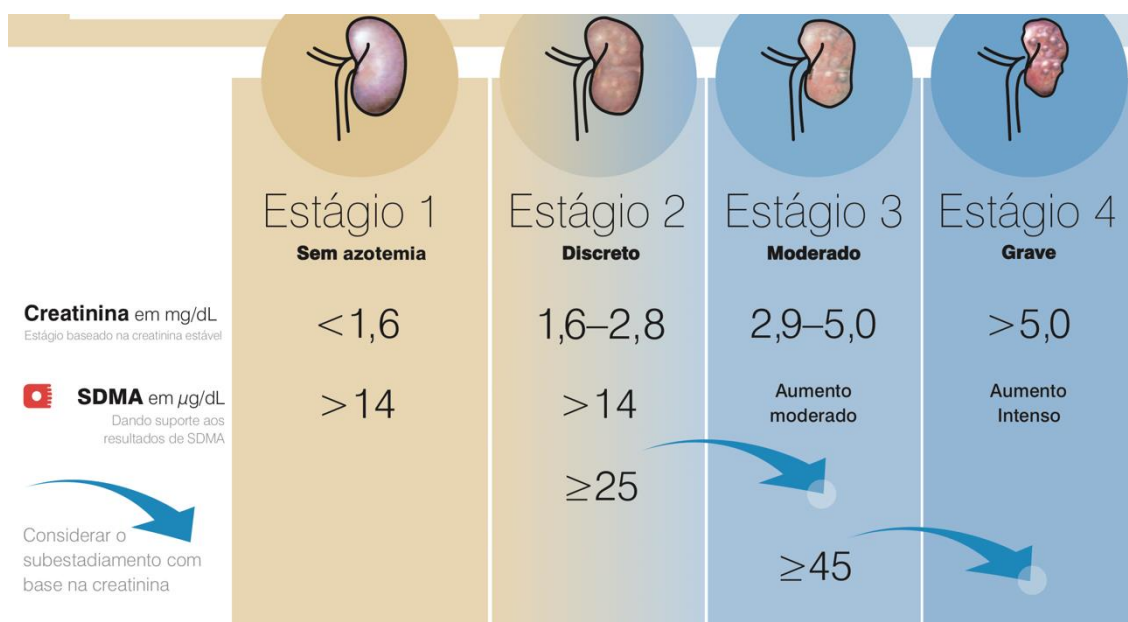
Tabela 2 - Estadiamento da DRC em gatos preconizado pela IRIS com base na creatinina sérica

Valor de referência	Classificação
<1,6	Não azotêmico
1,6 – 2,8	Azotemia leve
2,9 – 5,0	Azotemia moderada
>5,0	Azotemia grave

(Fonte: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf)

Na atualização, os valores da creatinina sérica continuaram iguais ao estadiamento anterior e foi acrescentado os valores do exame SDMA (Figura 3), considerando pacientes acima de um ano de idade (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf)

Figura 3 - Atualização do estadiamento da IRIS com base na creatinina sérica e o SDMA



(Fonte: <https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/brasil/idexx-lab-cartaz-iris-cat---brasil.pdf>)

Após analisar em qual estágio o paciente se encontra, se realiza o subestadiamento em relação a proteinúria (tabela 3), que é utilizada para descartar causas pré e pós-renais. Deve-se realizar a relação proteína/creatinina urinária em todos os casos, exceto quando o paciente apresentar inflamação ou hemorragia do trato urinário (ANJOS et. al, 2014).

Tabela 3 - Subestadiamento da IRIS com base na proteinúria

Valor UP/C	
<0,2	Não proteinúrico
0,2 – 0,4	Proteinúria limítrofe (deve se reavaliar em 2 meses)
>0,4	Proteinúrico

(Fonte: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf)

A proteinúria é um exame importante pois já há estudos indicam a associação entre proteinúria renal e a progressão da DRC. Quanto maior a proteinúria, maior é o risco de progressão (POLZIN, 2005; REI; et al, 2007). Os trabalhos também apresentam que quando há um tratamento para a proteinúria se observa um retardamento da progressão da DRC, conseqüentemente melhorando a sobrevida do paciente (GRAUER, 2016).

E por último é avaliado os valores da pressão arterial (tabela 4). Para ser fidedigno o paciente deve estar em ambiente aclimatado, e deve se fazer diversas medições. O ideal seria realizar a medição em dias diferentes, mas se pode realizar no mesmo dia desde que tenha um intervalo de duas horas entre cada medição (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

Tabela 4 - Subestadiamento da IRIS com base na pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mm Hg)	Pressão sanguínea	Risco de danos nos órgãos
< 140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Pré-hipertenso	Baixo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
>180	Severamente hipertenso	Alto

(Fonte: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf)

É importante controlar a pressão arterial do paciente, pois um aumento progressivo pode acabar provocando lesões nos rins, olhos, cérebro e sistema cardiovascular. Quando produz lesão no rim pode-se observar uma diminuição da função renal, aumento da frequência de crises urêmicas, aumento da proteinúria e até mesmo levar a óbito. Se pode observar a hipertensão em qualquer estágio (BROWN, 2016).

Para aferir a pressão arterial se utiliza normalmente o *Doppler*, onde a medição pode ser pela cauda, antebraço, braço ou pelo tarso. O manguito deve ter a largura de 30 a 40% da circunferência do local de aferição. Para se fazer uma aferição correta, deve se realizar no mínimo cinco vezes, ao analisar as leituras se descarta o maior e o menor valor, e se faz a média com os três valores. A diferença de uma medição a outra não deve ser superior a 20 mmHg, e se for maior o exame deverá ser repetido (ACIERNO; LABATO, 2005).

Estudos demonstram que cerca de 20% dos animais com DRC são hipertensos no início do diagnóstico e cerca de 10 a 20% se tornam hipertensos ao longo da doença (BROWN, 2016).

3.2 Tratamento proposto pela IRIS

O diagnóstico e o estadiamento correto da DRC são imprescindíveis para que se possa escolher o melhor tratamento para o paciente (CORTADELLAS, 2009). O tratamento ideal tem como objetivo corrigir ou reverter a causa primária da DRC, identificar fatores que levem a uma destruição progressiva do tecido renal e diminuir os sinais que são causados pela DRC (KORMAN; WHITE, 2013). Entretanto, a causa primária da doença na maioria dos pacientes não é determinada, principalmente quando a doença já está em estágios mais avançados (CORTADELLAS, 2009). Independente da causa primária, existem fatores que levam a progressão da doença, como as alterações nos mecanismos de regulação da homeostase, como a hipertensão arterial sistêmica e a hiperfosfatemia. Além de alterações que ocorrem no tecido renal, em consequência da adaptação do rim em se manter funcionando, como a hipertensão glomerular e proteinúria associada (AUGUST, 2011). A finalidade do tratamento da DRC é retardar a progressão da doença, a fim de melhorar qualidade e expectativa de vida do paciente (CORTADELLAS, 2009).

A IRIS propõe um tratamento de acordo com o estadiamento baseado na creatinina e o SDMA, e o subestadiamento baseado na pressão sistólica e proteinúria (Tabela 5).

Tabela 5 - Tratamento recomendado pela IRIS, para cada estágio da DRC

ESTÁGIO I	<ul style="list-style-type: none"> • Remover qualquer fármaco potencialmente nefrotóxico • Identificar e tratar qualquer alteração pré/ pós- renal existente; • Excluir quaisquer condições tratáveis como pielonefrite e urolitíase renal com recurso a exames de diagnóstico como radiografia e/ ou ultrassonografia; • Corrigir desidratação com fluidos IV ou SC e disponibilizar água fresca ad libitum; • Monitorar e controlar proteinúria quando $RPCU > 0,2$; • Monitorar e corrigir pressão arterial para valores abaixo dos 160 mmHg quando existe evidência de lesões nos órgãos alvo ou pressão arterial persistente $> 160\text{mmHg}$.
ESTÁGIO II	<p>Todos os itens acima listados para o estágio I e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle da proteinúria quando $RPCU > 0,4$ em gatos azotêmicos; Controle da hiperfosfatemia (manter níveis entre 2,4 e 4,5 mg/dl) com redução do teor de fósforo na dieta e, se necessário quelantes intestinais de fósforo; • Controle da acidose metabólica (bicarbonato/CO_2 total $< 16\text{mmol/l}$) para manter valores de bicarbonato sanguíneo/CO_2 total entre 18 e 24 mmol/l; • Controle da hipocalcemia, se presente, com gluconato de potássio (1 – 2 mmol/kg/dia).
ESTÁGIO III	<p>Todos os itens acima listados para os estágios I e II e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle da hiperfosfatemia (manter valores $< 5,0\text{mg/dl}$); • Controle da anemia se hematócrito estiver $< 20\%$; • Controle de sinais relacionados com a uremia
ESTÁGIO IV	<p>Todos os itens acima listados para os estágios I, II e III e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle da hiperfosfatemia (manter níveis $< 6,0\text{mg/dl}$); • Considerar diálise e/ou transplante renal.

(FONTE: <https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/brasil/idexx-lab-cartaz-iris-cat--brasil.pdf>)

3.2.1. Controle hídrico

O paciente renal tem diminuição da capacidade de concentrar a urina (ZATZ, 2002) e acaba apresentando poliúria e conseqüentemente aumentando a ingesta de água, por isso é importante monitorar a hidratação do paciente, e caso necessário, deve-se administrar fluido suplementar por via intravenosa ou subcutânea (GRANT; FORRESTER, 2008).

3.2.2. Manejo alimentar

O manejo alimentar está associado a qualidade de vida dos pacientes e maior expectativa de sobrevivência. A dieta deve ter restrição proteica e de fósforo, essa restrição

proteica deve ocorrer sem prejuízo na quantidade de aminoácidos essenciais e de energia do alimento, por isso na ração terapêutica é utilizado proteínas com alto valor biológico (DANIEL, 2015). Tal restrição acontece para diminuir a formação de compostos nitrogenados no sangue (LIMA, 2018). Já o controle do fósforo é necessário porque o rim comprometido vai perdendo sua capacidade de excreção, fazendo com que o fósforo sérico aumente e conseqüentemente faz um desbalanço de cálcio no organismo, o que leva a uma mineralização do tecido renal e acaba piorando a DRC (GRANT; FORRESTER, 2008).

No início, a dieta terapêutica é suficiente para o controle da hiperfosfatemia mas ao decorrer da doença é necessário fazer a associação de ligantes de fósforo como o hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio ou acetato de cálcio (POLZIN, 2011, KORMAN; WHITE, 2013

3.2.3. Controle da proteinúria

Primeiro, é essencial investigar se há outra doença associada que possa ser tratada, se necessário para o diagnóstico deve-se realizar uma biópsia. Quando o paciente está proteinúrico se utiliza um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que pode ser um inibidor da enzima que converte a angiotensina (IECA), como o benazepril e o enalapril ou pode ser um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), como o telmisartan. O controle é realizado por meio do valor de creatinina e o valor da relação proteína/creatinina urinária (UP/C), se o tratamento estiver correto o valor da creatinina deve estar estável e o da UP/C deve estar diminuído. O inibidor de SRAA deve ser usado somente em paciente que não tenham sinais de desidratação e/ou hipovolemia (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

3.2.4 Manejo da pressão arterial

A hipertensão arterial sistêmica acomete cerca de 20 % dos felinos com DRC, independente do estágio em que se encontra. O seu controle é de suma importância, pois valores elevados da pressão arterial sistêmica (PAS) causam danos vasculares irreversíveis e conseqüentemente morte dos néfrons, o que contribui para o avanço da DRC e aumento da taxa de mortalidade (CORTADELLAS, 2012).

Quando o valor da PAS está entre 160 a 179 mm/Hg durante um a dois meses o paciente é considerado hipertenso, apresentando risco moderado a danos futuros em órgãos alvo. Se a PAS estiver igual ou acima de 180 mm/Hg durante uma a duas semanas o paciente é classificado com gravemente hipertenso, com alto risco de dano futuro em órgãos alvo (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

O primeiro passo recomendado pela IRIS, é o controle de sódio na dieta, atualmente as rações terapêuticas já possuem baixas concentrações de sal. Entretanto, não há evidências de que a redução de sódio na dieta irá reduzir a pressão arterial já alterada (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf). Além disso GRAUER (2010) também mostram que a restrição de sódio na dieta pode contribuir para uma perda urinária de potássio, e causar uma hipocalemia que é ativado pelo SRAA. Por isso, a escolha da dieta restritiva deve ser avaliada em cada paciente.

O segundo passo para o controle da PAS, é o uso do bloqueador dos canais de cálcio (ELLIOT et al. 2001). AUGUST (2011) recomenda o uso do besilato de anlodipino, que é o medicamento de escolha para felinos. Porém ELLIOTT; GRAUER (2014) mostram que o uso exclusivo da anlodipino pode acarretar em uma vasoconstrição da arteríola eferente, aumentando a pressão glomerular. Por esse motivo, é indicado que seja associado um inibidor da ECA. Que seria o último passo recomendado pela IRIS, que é fazer o uso concomitante de um inibidor do SRAA, como o IECA ou o BRA (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

É importante fazer o controle da PAS, deve-se aferir a cada uma a duas semanas para ver se o paciente está respondendo ao tratamento (NELSON; COUTO, 2015). Já a IRIS, recomenda que uma vez estabilizada a pressão, que se faça o monitoramento no mínimo a cada três meses (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

3.2.5 Acidose metabólica

A DRC afeta a capacidade do rim de excretar íons de hidrogênio e de recuperar o bicarbonato, fazendo com que o pH e as concentrações séricas de bicarbonato

diminuem. Cerca de 50% dos pacientes com DRC em estágio IV apresentam acidose metabólica (COWGIL & FRANCEY, 2005).

Quando o bicarbonato sanguíneo ou o CO₂ estiver abaixo de 16 mmol/l, o paciente está com acidose metabólica, nestes casos deve-se primeiro fazer a estabilização da dieta e depois suplementar com bicarbonato de sódio ou, em situações de hipocalemia, administrar citrato de potássio. O paciente deve manter o bicarbonato sanguíneo no intervalo entre 16 a 24 mmol/l (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

DI BARTOLA (2005) afirma que as dietas terapêuticas utilizadas em pacientes com DRC, conseguem aumentar o efeito tampão, sendo muitas vezes suficientes para o controle, não precisando entrar com outros medicamentos.

3.2.6 Sintomas secundários a DRC

Quando a doença começa a avançar, o paciente pode apresentar vômitos, falta de apetite, náuseas e perda de peso. O tratamento nesses casos é sintomático a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. O uso da mirtazapina na dose de 1,88 mg/gato a cada 48 horas por três semanas, é usado como um estimulante de apetite, e se mostrou eficaz na diminuição da frequência de vômitos e no aumento do peso. O maropitant é indicado nos casos de vômitos, sendo a dose recomendada de 1 mg/kg/dia durante duas semanas (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

A IRIS recomenda que o paciente que apresenta um hematócrito abaixo de 20% necessita receber o tratamento adequado, sendo indicado o uso da eritropoietina. Existe a eritropoietina recombinante humana, mas que pode apresentar diversos efeitos colaterais, como hipertensão sistêmica, hipercalemia, convulsões e pode produzir anticorpos anti-eritropoetina (POLZIN, 2008). Entretanto a IRIS, diz que este medicamento ainda não é aprovado para o uso veterinário (http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

Quando utilizada se recomenda que comece com uma dose de 35-75 UI por quilo de peso, sendo administrada pela via subcutânea, três vezes por semana, até que os valores do hematócrito aumentem de 30-40%, após atingir esse valor deve-se ajustar a dose (NORSWORTHY et al., 2004).

A outra eritropoietina seria a darbepoietina, que apresenta melhor desempenho por possuir um tempo de semi-vida maior, podendo ser administrado com menor frequência, porém ainda é necessário realizar mais estudos para provar sua segurança e eficácia (ROUDEBUSH et al., 2009). Este medicamento ainda não está disponível no Brasil (POLZIN, 2008). Dependendo do caso, e do estado do animal, é necessário transfusão de sangue (CHALHOUB; LANGSTON, 2011).

Quando o paciente está no IV estágio, a diálise e/ou o transplante renal deve ser avaliado

(http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf).

Apesar de não serem muitos utilizados na Medicina Veterinária por vários motivos, como custo alto e técnica necessária (BARBER, 2003).

4. Conclusão

A DRC é uma enfermidade que está constantemente presente na rotina clínica veterinária. Porém seu diagnóstico ainda é realizado tardiamente, já que os sinais clínicos aparecem apenas quando a doença se encontra em um quadro avançado. Levando isso em consideração, faz-se importante o conhecimento sobre a doença renal crônica, formas de diagnosticá-la e a importância de realizar a determinação do SDMA que começou a ser introduzido no protocolo preconizado pela IRIS. Este exame traz benefícios para a clínica, pois possui a capacidade de detectar a patologia precocemente, diferente da creatinina sérica que até então era a principal forma de diagnóstico da DRC. Dessa forma, se torna possível realizar um tratamento antecipado a fim de retardar a doença e poder dar uma expectativa e qualidade de vida melhor aos felinos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

About IRIS. What Is IRIS? IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em <<http://www.iris-kidney.com/about/index.html>>. Acesso em: 17 out. 2018.

ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Hypertension in renal disease: Diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 23-30, 2005.

ALEO, M.D, et al. Mechanism-based urinary biomarkers of aminoglycoside-induced phospholipidosis. **Comparative Clinical Pathology**, v.11, 193–194, 2002.

ALZEN, H.; SCHOR, N. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP EPM - Nefrologia. 3 ed. São Paulo: Manole. pp. 327–341, 2011.

ANJOS, T.M. et al. Doença renal crônica: atualidades. **Revista cfmv**. Brasília, n. 62 p. 35-38, 2014.

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

AZEVEDO, E. C. DE; PINTO, V. M. **Anatomia Veterinária II**. porto alegre: Ulbra, 2009.

BACHA, W. J.; BACHA, L. M. Sistema urinário. In: **Atlas colorido de histologia veterinária**. 2. ed. [s.l.] Roca. p. 275–292, 2003.

BARBER, P. Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. **In Practice**, London, v. 25, n. 6, p. 306-313, 2003.

BEXFIELD, N.H., et al. Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs. *J Vet Intern Med.*v22, 66-73, 2008.

BROWN, S.A. Chronic kidney disease: An update. In **S. E. Little, August's Consultations in Feline Internal Medicine**. St Louis, MO: Elsevier Saunders, V7, pp. 457- 466, 2015.

BROWN, S.A. Sistema Urinário. In: **Medicina interna de felinos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 469–499, 2011.

BROWN, S.A. Systemic hypertension. IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em <<http://iris-kidney.com/education/hypertension.html>>. Acesso em: 15 out. 2018.

BURKL, R.I; FEENEY, D.A, Small animal radiology and ultrasonography: a diagnostic atlas and text. 3rd ed. St Louis: WB Saunders, pp 262–265, 360–388, 2003.

BUSCH, B. Bioquímica Plasmática. In: BUSCH, B. M. (Ed.). *Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2004.

CARVALHO, M. B. Semiologia do sistema urinário. In: FEITOSA, F. L. (Ed.). *Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico*. 3. ed. São Paulo: Roca. p. 351–366, 2017.

CHALHOUB, S; LANGSTON, C. Managing anemia in patients with chronic kidney disease. *Veterinary Medicine Center*. 2011. Disponível em: <<http://veterinarymedicine.dvm360.com/managing-anemia-patients-with-chronic-kidney-disease>> Acesso em: 20 out. 2018.

CHEW, D.J; DIBARTOLA, S.P; SCHENCK, P.A. Chronic renal failure. In *Canine and Feline Nephrology and Urology*. St Louis, MO: Elsevier Saunders. 2aed., 145- 196, 2011.

Como diagnosticar, estadiar e tratar a doença renal crônica em gatos. IDEXX. Disponível em: <<https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/brasil/idexx-lab-cartaz-iris-cat---brasil.pdf>> Acesso em: 03 nov. 2018.

COOKE, J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*; p.1813–1818, 2004.

CORTADELLAS, O. Evaluación de la función renal. In. *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina*. Zaragoza, Grupo Asís Biomedica SL. p. 55-63, 2010.

CORTADELLAS, O. Treatment for chronic renal disease. *Proceedings of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*, Barcelona, Spain. 2009. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas3.pdf. > Acesso em: 2 nov.2018.

CORTADELLAS, O.; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, M. J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 1: Evaluación del paciente con ERC. [s.l: s.n.], 2012. Disponível em: <<https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2012/130278/clivetpeqaniv32n4p215.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2018.

COWGIL, L.D; FRANCEY, T. Acute uremia. In S. Ettinger & E. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (6th Ed). St Louis: Saunders. p.1731- 1751, 2015.

DALMOLIN, M.L. A urinálise no diagnóstico de doenças renais. In: *Bioquímica tecido animal*. UFRGS, 2011.

DANIEL, A. G. T. Doença renal crônica em gatos - estadiamento e manejo clínico. *Vets today*, p. 4, 2013.

DANIEL, A.G.T. Doença renal crônica em gatos - estadiamento e manejo clínico. *Portal vet*, 2015. Disponível em: <<http://portalvet.royalcanin.com.br/artigo.aspx?id=45>> Acesso em: 02 nov. 2018.

DENNIS, R.; McCONNEL, F. Diagnostic imaging of the urinary tract. In: Elliott J.; Grauer G.F. Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, 2nd ed. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p.126-158, 2007.

Di Bartola, S. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat. St Louis: Saunders. 6th Ed. p.1716-1730, 2005

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. Tratado de Anatomia Veterinária. [s.l.] Elsevier Health Sciences Brazil, 2004.

ELLENPORT, C. R. Aparato urogenital de los carnivoros. In: Anatomia de los animales domesticos. 5ed, vol 2. ed. [s.l: s.n.]. p. 1728–1741, 1986.

ELLIOT, J. et al. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. **J Small Anim Pract** 42, 122-129, 2001

ELLIOT, J; WATSON, A.D.J. Chronic kidney disease: Staging and management. In J. D. Bonagura & D.C. Twedt, Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. St. Louis, MO: Saunders Elsevier. p. 883 - 892, 2009.

ELLIOTT, J. FGF-23: a new player in the regulation of phosphate, 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-regulation-of-phosphate-pdf_220116-final.pdf Acesso em: 23 set. 2018.

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

ELLIOT, J; WATSON, A.D.J. Visão geral do sistema de estadiamento IRIS para DRC. 2016. Disponível em: http://iris-kidney.com/education/staging_system.html Acesso em: 23 set. 2018.

FINCO, D. R. et al. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. American Journal of Veterinary Research, Chicago, v. 52, n. 7, p. 1029-1032, 1991.

FINCO, D.R. Simultaneous determination of phenolsulfonphthalein excretion and endogenous creatinine clearance in the normal dog. J Am Vet Med Assoc. 159 p.336-340, 1971.

FOSTER, J. D. Canine chronic kidney disease. Today's Veterinary Practice, 2013. Disponível em: <<http://216.119.71.215/mags/1309/T1309F02.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2018.

FRANDSON, R. D.; WILKE, W. LEE; FAILS, A. D. Sistema urinário. In: Anatomia e fisiologia dos animais de fazenda. Rio de Janeiro: Guanabarra. p. 307–320, 2011.

GANS, J, H.; MERCER, P. F. Rins. In: SWENSON, M. J. (Ed). Fisiologia dos animais domésticos. 10ed. Rio de Janeiro: Guanabara. Cap 34, p.445-468, 1988.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 1128 p. 2006

GEDEES R.F. et al. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Int Med* 27: p.1354-61, 2013.

GOBE, G. C.; JOHNSON, D. W. Distal tubular epithelial cells of the kidney: Potential support for proximal tubular cell survival after renal injury. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Exeter, v. 39, p. 1551– 1561, 2007.

GOLDSTEIN, R. E. Feline chronic renal failure – Why do urinalysis? In *Proceedings of North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida, pp. 532-533, 2005. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/215.pdf?LA=1>>. Acesso em 30 out. 2018.

GRANT, D.; FORRESTER, S. D. Doenças de rim e ureter. In: ROCA (Ed.). *Clínica de pequenos animais*. 3ed. São Paulo: Birchard, Stephen J. Sherding, Robert G. p. 888–894, 2008.

GRAUER, G.F. Distúrbios do sistema urinário. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier. 4ed., pp. 609-696, 2010.

GRAUER, G.F. Proteinúria. IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em <<http://iris-kidney.com/education/proteinuria.html>>. Acesso em: 15 out. 2018.

HALL, J.A et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 28(6):1676–1683, 2014.

IRIS staging of CKD. IRIS (International Renal Interest Society), 2017. Disponível em: <<http://iris-kidney.com/guidelines/staging.html>> Acesso em: 20 out. 2018.

JEPSON, R.E. Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v46, p.1015- 1048, 2016.

JUNIOR, J.E.R. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. Vol, 26 n.3, 2004.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: *Histologia básica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabarra, 2008.

KANEKO J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5. ed. Academic, 904 p.

KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon- mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem.* 245:p. 5751–5758, 1970.

KEALY, J.K; MCALISTER, H. *Radiologia e ultra-sonografia do cão e do gato*. São Paulo: Manole, 1ed. p.96-108, 2005.

KERR, M. G. Exames laboratoriais. *Medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia*. São Paulo: Roca. p 436, 2003.

KIELSTEIN, J. T. et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function - A meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 21, n. 9, p. 2446–2451, 2006.

KORMAN, R.; WHITE, J. Feline CKD: Current therapies – what is achievable? *J Feline Med and Surg*, 15 (S1), p29-44, 2013.

LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 38, p. 677-697, 2008.

LARSON, M.M. The kidneys and ureters. In: O'Brien R. & Barr F. (Ed), *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging*. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. p.185-204, 2009.

LEES, G. E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 377-385, 2005.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics Small Animal*, v. 34, p. 867-885, 2004.

LEFEBVRE, H.P. et al. Interpreting blood creatinine concentration in dogs. *IRIS* (International Renal Interest Society), 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/creatinine_dogs.html> Acesso em 30 out. 2018.

LIMA, L.L.D. A importância do manejo nutricional para o paciente nefropata. *Portal vet*, 2018. Disponível em <<http://portalvet.royalcanin.com.br/artigo.aspx?id=265>> acesso em 02 nov. 2018.

LIU, S.; QUARKES, L.D. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*; 18:1637-47, 2007.

LOPES, S.; BIONDO, A.; SANTOS, A. Manual de patologia clínica veterinária. UFSM, 3ed. p. 60-74, 2007.

LULICH, J.P. et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compend Cont Educ Prac Ve*, p. 14:127-152, 1992.

LUNN, K. F. The Kidney in Critically Ill Small Animals. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*, v. 41, p. 727-744, 2011.

MACIEL, J. E. S. Bioquímica clínica e manejo da dieta na insuficiência renal crônica, 2008. Disponível em: < <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/renal.pdf>.>. Acesso em: 20 set.2018.

MADERO, M.; SARNAK, M. J.; STEVENS, L. A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v. 15, p. 610-6, 2006.

MANTIS, P. Ultrasonography of the urinary and genital system of the dog and cat. *Iranian J Vet Surg; Suppl for the 2nd ISVS, X*, 2008.

MCBRIDE, A.E; SILVER, P.A. State of the arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell*; 106: p.5-8, 2001.

McCAW, D. L.; KNAPP, D. W.; HEWETT, J. E. Effect of collection time and exercise restriction on the prevention of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. *American Journal of Veterinary Research, Chicago*, v. 46, n. 8, p. 1665-1669, 1985.

MCDERMOTT, J.R. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J*; 154:p. 179-184, 1976.

MERCADANTE, S.; ARCURI, E. Opioids and renal function. *The Journal of Pain, Seattle*, v. 5, n.1, p 2-19, 2004.

MEUTEN, D. Avaliação e Interpretação Laboratorial do Sistema Urinário. In: THRALL, M. A. et al. (Eds.). *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca. v. 39p. P.561-563, 2015.

MIDKIFF, A.M. et al. Idiopathic hypercalcemia in cats. *J Vet Intern Med* 14(6): 619-26, 2000.

MOORE, F. M.; BRUM, S. L.; BROWN, L. Urine protein determination in dogs and cats: comparison of dipstick and sulfosalicylic acid procedures. *Veterinary Clinical Pathology, Baton Rouge*, v. 20, n. 4, p. 95-97, 1991.

NORSWORTHY, G.D et al. Formulário farmacológico. In: *O paciente felino*. 1. Ed. São Paulo: Manole, p.747, 2004.

NYLAND, T.G. et al. Urinary tract. In: Nyland TG and Mattoon JS (eds). *Veterinary diagnostic ultrasound*. Philadelphia: WB Saunders, 1st ed. 1995.

OLIVEIRA, R.B.; MOYSES, R. M. F. FGF-23: estado da arte. *J Bras Nefrol*;32(3):323-331, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v32n3/v32n3a15.pdf>> Acesso: 01 nov.2018.

PAEPE, D. et al. Screening of ragdoll cats for kidney disease: a retrospective evaluation. *J Small Anim Pract*, 53:572–7, 2012.

Perguntas frequentes sobre SDMA. IDEXX. Disponível em: <<https://www.idexx.com.br/pt-br/veterinary/reference-laboratories/sdma/sdma-faqs/>> Acesso em: 03 nov. 2018.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 41, n. 1, p. 15–30, 2011.

POLZIN, D.; OSBORNE, C.A; ROSS, S. Chronic kidney disease. En: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Saint Louis, Elsevier Saunders. V3, p.1756-1785 3, 2005.

POLZIN, D.J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats, 2008. Disponível em: <www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf> Acesso em: 01 set. 2018.

PRATES, A. B. et al. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 29, n. 1, 2007.

QUIMBY, J. M. Searching for biomarkers in feline chronic kidney disease: A new frontier. *The Veterinary Journal*, 206 (nº1), 3-4, 2015.

REI, J.N. et al. Fatores prognósticos em gatos com doença renal crônica. *J Vet Intern Med* V21: p906-916, 2007.

RELFORD, R. et al. Symmetric dimethylarginine: Improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, p. 941-960, 2016.

RENTKO, V; et al. Determination of serum symmetric dimethylarginine reference limit in clinically healthy dogs. *J Vet Intern Med*. ;27(3): p.750,2013.

ROUDEBUSH, P., et al. Therapies for feline chronic kidney disease: What is the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 195-210, 2009.

ROYAKKERS, A. A. N. M. et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 37, p. 493-501, 2011.

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

RYTLEWKI, K; OLSZANECKI, R; ZDEBSKI, Z. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur J Clin Invest.*;35(1):32-37, 2005.

SANTOS, T.M; et al. Doença renal crônica em felinos. *Revista CFMV, Brasília, V. 12, n. 62, p.1-38, 2014.*

SEGEV, G. Biomarcadores da doença renal: utilidades potenciais. Israel, 2018. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/renal_biomarkers.html Acesso em: 5 out. 2018.

SEILER, S; HEINE, G.H; FLISER, D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International, 76 s. 114, p34-42. 2009.*

SCHALLER, O; ENKE, F; STUTTGART, V. Illustrated veterinary anatomical nomenclature. Kinderhook, NY, 1992

SHLIPAK, M. G.; PRAUGHT, M. L.; SARNAK, M. J. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Current opinion in nephrology & hypertension, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 270-275, 2006.*

SILVA, M.O; MARCUSSO, P.F. Estadiamento da insuficiência renal crônica em cães e gatos pela International Renal Interest Society (IRIS), o que mudou? *Revista de ciência veterinária e saúde pública. Umuarama- PR, V.4, S.2, 2017.*

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fisiologia renal. In: *Fundamentos da Circulação Extracorpórea. Rio de Janeiro: centro editorial Alfa Rio. p. 90–102, 2006.*

SOUZA, S.N. Cistatina C: um novo marcador precoce de função renal. Goiânia, 2012.

SYME, H. M. Proteinuria in cats – prognostic marker or mediator? *Journal of Feline Medicine and Surgery, London, v. 11, n. 3, p. 211-218, 2009.*

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. Insuficiência renal crônica. In: *consulta veterinária em 5 minutos. 5. ed. São Paulo: Manole. p. 785–787, 2015.*

Treatment recommendations for CKD in cats. IRIS. 2017. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_CAT_Treatment_Recommendations_09May18.pdf> Acesso em 03 nov.2018.

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

VADEN et al. Exames laboratoriais e procedimentos diagnósticos em cães e gatos. São Paulo, Roca. p. 1220, 2013

VASSALOTTI, J. A.; STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *American Journal Kidney Diseases, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 169-180, 2007.*

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. Tratado De Fisiologia Veterinária, Rio de Janeiro. Elsevier. Cap 41-44 p. 460–494, 2014.

VICENTE, C. D. S.; MAMPRIM, M. J.; VULCAN, L. C. UltraSonografia No Diagnóstico Das Doenças Renais Em Pequenos Animais. Veterinária e Zootecnia, v. 15, p. 435–444, 2008.

WATSON, A.D; LEFEBVRE, H.P; ELLIOT, J. Using urine specif gravity. IRIS (International Renal Interest Society), 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html> Acesso em 30 out. 2018.

WEINERT, L. S. et al. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Padova, v. 49, n. 11, p. 1761-1771, 2011.

WELLES, E. G. et al. Comparison of Multistix PRO dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein (UP), urine creatinine (UC) and UP:UC ratio in dogs and cats. Veterinary Clinical Pathology, Baton Rouge, v. 35, n. 1, p. 31-36, 2006.

XAVIER, R. Risk factor in dogs and cats for development of chronic kidney disease. IRIS (International Renal Interest Society), 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html> Acesso em: 10 out. 2018.

ZATZ, R. Fisiopatologia Renal. 2 ed. São Paulo. Atheneu, 2002.