

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

**USO DO CALCITRIOL NO TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO
SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS**

Pietra Bertoncello Arend

Porto Alegre

2019/1

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

**USO DO CALCITRIOL NO TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO
SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS**

Autora: Pietra Bertoncello Arend

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

**Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da
Costa**

Porto Alegre

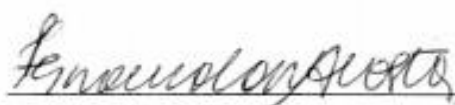
2019/1

Pietra Bertoncello Arend

USO DO CALCITRIOL NO TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO
SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS

Aprovado em 4 JUL 2019

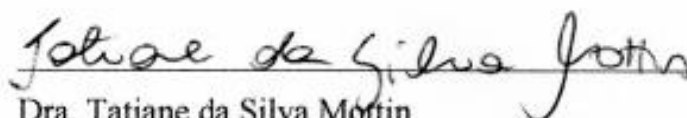
APROVADO POR:



Prof.ª. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa



M.ª. Gabriela da Cruz Schaefer



Dra. Tatiane da Silva Mottin

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais, Angela e Hélio, por todos incansáveis esforços que fizeram por mim, por todo apoio e confiança, por nunca questionarem minhas escolhas e acreditarem que eu era capaz.

Agradeço à minha filha felina, Pâmela, que é o principal motivo da minha dedicação e paixão aos felinos.

Agradeço às minhas cadelas, agora anjinhos, Pam, Collie, Lala e Belly, que foram meus motivos para escolher seguir a carreira de veterinária desde criança.

Agradeço aos meus amigos, por toda compreensão e paciência nos momentos complicados durante minha graduação.

Agradeço à professora Fernanda Amorim, por todo o apoio na realização desse trabalho, e por ser um exemplo profissional para mim.

RESUMO

A doença renal crônica é definida como qualquer anormalidade estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins que está continuamente presente há três meses ou mais. A perda da função renal na doença renal crônica é caracterizada por um declínio progressivo no número de néfrons sobreviventes. Mesmo não havendo um tratamento específico para a doença que reverta seus danos, existem diversas opções de tratamento para retardar sua progressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O hiperparatireoidismo secundário renal é uma complicação comum da doença renal crônica, que ocorre em função de níveis elevados de paratormônio na circulação durante a doença renal. O calcitriol é o metabólito biológico ativo da vitamina D e seu déficit é uma causa central do desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário renal. O tratamento com calcitriol exógeno vem sendo discutido ao longo do tempo, porém, sua efetividade em felinos foi muito questionada até recentemente. Atualmente, o tratamento com calcitriol oral em baixas doses é recomendado para a prevenção do desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário renal em felinos com doença renal crônica, tendo efeitos renoprotetores importantes na progressão da mesma, quando seu uso é feito em estágios mais iniciais da doença. A ocorrência de efeitos adversos, como a hipercalcemia, é pouco comum quando os protocolos recomendados são corretamente utilizados. Esse trabalho constitui uma revisão de literatura sobre a doença renal crônica em gatos, enfatizando a fisiopatogenia do hiperparatireoidismo secundário renal e seu tratamento com calcitriol.

Palavras-chave: Cálcio. Fósforo. Paratormônio. Rim. Paratireoide. Gatos.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is defined as any structural and/or functional abnormality of one or both kidneys that is continuously present for three months or more. The loss of renal function in chronic kidney disease is characterized by a progressive decline in the number of surviving nephrons. Even though there is no specific treatment for the disease that reverses its damages, there are several treatment options to delay its progression and improve the patient's quality of life. Secondary renal hyperparathyroidism is a common complication of chronic kidney disease, which occurs due to elevated parathyroid hormone levels in the circulation during kidney disease. Calcitriol is the most active biological metabolite of vitamin D and its deficit is a central cause of the development of secondary renal hyperparathyroidism. Treatment with exogenous calcitriol has been discussed over time, however, its effectiveness in cats has been very questioned until recently. Today, low-dose oral calcitriol treatment is recommended for the prevention of the development of secondary renal hyperparathyroidism in cats with chronic renal disease, with important renoprotective effects in its progression when it is used in the earliest stages of the disease. The occurrence of adverse effects such as hypercalcemia is uncommon when the recommended protocols are correctly used. This work constitutes a literature review of chronic kidney disease in cats, emphasizing the pathophysiology of secondary renal hyperparathyroidism and its treatment with calcitriol.

Key words: Calcium. Phosphorous. Parathormone. Kidney. Parathyroid. Cats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Néfron normal e super-néfron durante a DRC, com vasodilatação da arteríola aferente.....	16
Figura 2 – Efeito da proteinúria de origem renal na sobrevivência de gatos com DRC.....	18
Figura 3 – Teoria clássica do desenvolvimento do HPTS.....	34
Figura 4 – Desenvolvimento do HPTS pela hipótese do <i>trade-off</i> do calcitriol.....	35
Figura 5 – Efeito do calcitriol no controle genômico da síntese de PTH.....	36
Figura 6 – Regulação da concentração de cálcio no líquido extracelular (LEC) pelos efeitos do PTH e calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃) no intestino, rins, osso e glândula paratireoide.....	39
Figura 7 – Gráfico que detalha as relações de ‘ponto de ajuste’ idealizadas entre o cálcio ionizado e a taxa de secreção de PTH.....	40
Figura 8 – Caminhos dos metabólitos da vitamina D.....	43
Figura 9 – Sequência temporal para a supressão de PTH em um gato com DRC tratado com calcitriol na dose de 2,5 ng/kg uma vez ao dia.....	55
Figura 10 – Efeitos múltiplos do calcitriol exógeno no fósforo circulante durante a DRC.....	56
Figura 11 – Diferentes estágios da DRC em que o tratamento com calcitriol pode ser considerado.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Estadiamento da DRC em felinos com base na classificação IRIS.....	25
Tabela 2	– Subestadiamento da DRC com base na relação proteína/creatinina urinária conforme classificação IRIS.....	26
Tabela 3	– Metas sugeridas pela IRIS para a concentração sérica de fósforo em gatos.....	38
Tabela 4	– Intervalo de referência aproximado para a concentração de PTH em felinos.....	41
Tabela 5	– Efeitos sistêmicos do calcitriol na espécie felina.....	45
Tabela 6	– Alterações bioquímicas esperadas com várias causas de hipercalcemia.....	50
Tabela 7	– Recomendações para a terapia com calcitriol.....	57
Tabela 8	– Fatores que dificultam o controle adequado do HPTS durante o tratamento com calcitriol.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC – Doença renal crônica

FGF-23 – Fator de crescimento de fibroblastos 23

HPTS – Hiperparatireoidismo secundário à doença renal

iCa – Cálcio ionizado

iECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

IRIS – Sociedade Internacional de Interesse Renal

ITU – Infecção do trato urinário

mmol – Milimol

μg – Micrograma

ng – Nanograma

pg – Picograma

Pi – Fósforo inorgânico

PTH – Paratormônio

RNAm – RNA mensageiro

RPCU – Relação proteína/creatinina urinária

tCa – Cálcio total

SDMA – Dimetilarginina simétrica

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGI – Trato gastrointestinal

VDBP – Proteína de transporte de alta afinidade

VDR – Receptor de vitamina D

VDRA – Ativação do receptor de vitamina D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	A DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS	12
2.1	Causas de DRC	12
2.2	Fatores de risco para o desenvolvimento de DRC	13
2.3	Fisiopatologia da DRC	14
2.3.1	Hipertensão glomerular.....	15
2.3.2	Proteinúria.....	17
2.3.3	Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	18
2.4	Sinais clínicos da DRC	19
2.5	Diagnóstico da DRC	20
2.6	Estadiamento da DRC	24
2.7	Tratamento da DRC	26
3	HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL	33
3.1	Desenvolvimento do HPTS	36
3.1.1	Metabolismo do cálcio.....	36
3.1.2	Regulação fosfórica.....	37
3.1.3	Paratormônio.....	38
3.1.4	Vitamina D.....	41
3.1.5	Calcitriol.....	43
3.1.6	FGF-23 e Klotho.....	46
3.1.7	VDRA.....	48
3.2	Manifestações clínicas do HPTS	49
3.3	Diagnóstico do HPTS	49
3.4	Tratamento do HPTS	50
4	TRATAMENTO COM CALCITRIOL	53
4.1	Quando iniciar o tratamento com calcitriol	56
4.2	Estratégias de tratamento com calcitriol	59
4.2.1	Dosagem diária.....	59
4.2.2	Dosagem intermitente.....	60
4.2.3	Dosagem de pulso.....	60
4.3	Monitorização do paciente tratado com calcitriol	61

4.4	Cuidados no tratamento com calcitriol.....	62
5	CONCLUSÕES.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) representa a causa de morte de uma grande parcela dos gatos idosos. A função renal é completa no momento do nascimento, entretanto, a medida que os anos se passam, ela declina progressivamente até um estado de insuficiência renal, levando os pacientes à morte, a menos que outra causa leve o paciente à morte antecipadamente (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). A DRC é a doença renal mais comum em felinos, sendo definida como o comprometimento estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins, existente há mais de três meses. É uma doença resultante de qualquer condição que leve a algum dano renal e é associada a várias injúrias que ocorrem após o dano inicial (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

O hiperparatireoidismo secundário à doença renal (HPTS) é comum em felinos com DRC, sua ocorrência se dá devido a uma excessiva síntese e secreção de paratormônio (PTH) em função da doença renal. Durante a DRC, ocorrem interações complexas entre PTH, cálcio ionizado (iCa), fósforo inorgânico (Pi), calcidiol, calcitriol e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23). O déficit de calcitriol, que é o metabólito biológico ativo da vitamina D, é primordial na gênese do HPTS (GALVÃO *et al.*, 2013).

O PTH excessivo durante a DRC danifica diversos tecidos, entre eles o rim, que já está comprometido, especialmente se o fósforo circulante estiver elevado. O tratamento com calcitriol na DRC tem como seu objetivo principal baixar a concentração elevada de PTH. O calcitriol oral é o mais frequentemente utilizado em gatos. Seus efeitos renoprotetores e redutores de PTH são mais significativos quando o tratamento é iniciado nos estágios iniciais da DRC. O calcitriol pode ser utilizado para prevenir o desenvolvimento do HPTS e a hiperplasia das glândulas paratireoides em pacientes com DRC que apresentam o PTH dentro do intervalo de referência (GALVÃO; CHEW, 2018).

Assim sendo, esse trabalho constitui uma revisão de literatura sobre a DRC em gatos, enfatizando a fisiopatogenia do HPTS e seu tratamento com calcitriol.

2 A DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS

A DRC é definida como qualquer anormalidade estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins que está continuamente presente há três meses ou mais. É uma doença caracterizada por ser irreversível e tipicamente progressiva. Uma vez que um paciente é diagnosticado com DRC, a condição pode ser esperada como vitalícia, mesmo com tratamento. Dependendo da causa primária da DRC podemos corrigi-la, mas não devemos esperar melhoras adicionais da função renal, pois as mudanças compensatórias e adaptativas que são necessárias para sustentar a função renal são irreversíveis. O caráter progressivo da DRC continua mesmo com a correção da causa primária e, na maioria das vezes, ocorre um declínio lento e contínuo da função renal. Alguns gatos podem manter sua função renal estável e morrer de outras doenças antes que sua DRC se torne terminal (POLZIN, 2011a).

Mesmo não existindo um tratamento que corrija as lesões irreversíveis da DRC, é possível melhorar as consequências clínicas e bioquímicas da função renal reduzida com terapia de suporte e sintomática. Considerando ser lenta a progressão da doença, pode-se oferecer ao paciente uma boa qualidade de vida por meses e até anos (POLZIN, 2011a).

2.1 Causas de DRC

Segundo Reynolds e Lefebvre (2013), DRC é um termo não específico que não indica a causa do dano e/ou função renal comprometida. As causas são heterogêneas e, na maioria das vezes, não são identificadas. Elas podem ser divididas em dois grupos: congênitas e adquiridas.

As causas congênitas são aquelas que estão presentes no momento do nascimento e incluem doenças hereditárias. A doença renal policística autossômica dominante é a doença genética mais comum em gatos, especialmente aqueles da raça Persa e derivadas. Outras doenças congênitas são a amiloidose renal e doença glomerular em Abissínios e a displasia renal juvenil (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Existem diversas causas de DRC adquirida em felinos, porém, a nefrite túbulo-intersticial crônica de causa desconhecida é o diagnóstico patológico mais comum. Entre as causas menos frequentes encontram-se: linfoma renal, hidronefrose secundária a ureteronefrólitos, nefropatia hipocalêmica, glomerulonefrite crônica, nefrotoxicoses (associadas a medicamentos, alimentos, toxinas ambientais), pielonefrite crônica, nefrite piogranulomatosa em decorrência de peritonite infecciosa felina, progressão após insuficiência

renal aguda, poliartrite nodosa e hipercalcemia resultante da hipervitaminose D (POLZIN, 2011a; LITTLE, 2012). O hipertireoidismo é a doença endócrina mais comum em gatos idosos e pode ser observado concomitantemente à DRC. A proporção de proteína ligadora de retinol urinário para concentrações de creatinina está aumentada em gatos com hipertireoidismo, e esse aumento reflete presença de lesões e disfunção tubulares, podendo induzir ao dano renal. Existem algumas evidências descobertas inicialmente no estudo de Glick, Horn e Holscher (1978) e após no estudo de Poli *et al.* (2012), que infecções com o vírus da imunodeficiência felina e o vírus da leucemia felina podem ter alguma ligação com o desenvolvimento de DRC. Uma alimentação exclusiva durante anos com uma dieta acidificante, rica em proteínas e com baixo teor de potássio, pode induzir DRC em gatos saudáveis. Alimentação *ad libitum* também está associada a um aumento do risco de DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

2.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da DRC

A DRC é mais diagnosticada em gatos idosos e geriátricos, sendo o envelhecimento, assim, considerado um fator de risco para o desenvolvimento da DRC. Sabe-se que as lesões em decorrência da doença renal são principalmente túbulo-intersticiais e que sua gravidade aumenta com a idade. Um estudo realizado por Lawler *et al.* (2006), mostrou que entre os gatos que morreram de causas não renais, aqueles que tinham lesões túbulo-intersticiais tiveram uma vida mais longa do que os gatos que não tinham alterações renais, sugerindo que alterações renais associadas ao envelhecimento poderiam até ser protetoras. A taxa de mortalidade por DRC é maior em gatos acima de 9 anos de idade, mas gatos de qualquer idade que morrem de causas não renais frequentemente têm lesões renais identificadas na necropsia (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A hipertensão sistêmica é uma doença frequente e concomitante em gatos idosos com DRC, sendo diagnosticada em cerca de 20 a 65% dos gatos. A azotemia é vista em 61% dos gatos hipertensos. Entretanto, a hipertensão não está associada à fibrose intersticial ou inflamação, o que sugere que essa não é um fator primário na progressão da DRC, pelo menos em gatos que recebem tratamento com amlodipina (CHAKRABARTI *et al.*, 2013). Porém, se esses animais não receberem tratamento adequado, a hipertensão pode causar lesões mais graves (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Segundo Reynolds e Lefebvre (2013), doenças cardiovasculares decorrentes ou independentes de hipertensão arterial sistêmica têm sido relatadas em gatos com DRC. A

prevalência de hipertrofia ventricular esquerda foi estimada em 46,6% dos gatos com DRC e cerca de 59% dos gatos com cardiomiopatia hipertrófica são azotêmicos e, desses, 12,7% têm DRC.

As infecções do trato urinário (ITUs) são fatores de risco para o desenvolvimento da DRC. Experimentalmente, a ITU induz à pielonefrite crônica, nefrite e fibrose renal em gatos. O contrário também é observado: felinos com DRC possuem mecanismos de defesa locais e sistêmicos diminuídos, alterações urodinâmicas e alterações na composição da urina, o que são fatores de risco para o desenvolvimento de ITUs. Segundo um estudo de Bartges e Barsanti (2000), dois terços dos gatos com ITUs com mais de 10 anos desenvolveram DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

Por fim, outros fatores de risco que podemos considerar é o hiperaldosteronismo primário, que tem como sintomas comuns a azotemia leve, hipocalcemia e hipertensão sistêmica com sinais oculares. Com relação às predisposições raciais, segundo o estudo de Boyd *et al.* (2008), Siameses, Abissínios, Persas, Maine Coon e Birmaneses têm maior probabilidade de serem afetados pela DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

2.3 Fisiopatologia da DRC

A causa mais comum da DRC felina é a fibrose túbulo-intersticial e sua presença é o mais forte preditor histomorfométrico da concentração plasmática de creatinina. Os danos tubulares ocorrem mais precocemente que as elevações nas concentrações séricas de ureia e creatinina durante a progressão da DRC. A densidade urinária diminui à medida que a creatinina aumenta, o que sugere que as funções glomerular e tubular possuem uma relação estreita durante a DRC. A lesão renal crônica induz uma inflamação irreversível com infiltração de células inflamatórias que produzem citocinas pró-fibróticas, as quais promovem a fibrogênese renal devido a ativação de células produtoras de matriz. Os miofibroblastos também produzem grandes quantidades de componentes da matriz extracelular, como colágeno e fibronectina. Hipóxia crônica frequentemente está presente e é associada ao aumento do estresse oxidativo, o que também se acredita ser importante na patogênese da DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A perda da função renal na DRC é caracterizada por um declínio progressivo no número de néfrons sobreviventes. Inicialmente, esse declínio se deve à doença renal primária do paciente, entretanto, mesmo após solucionar a causa primária, esse número não voltará ao

normal e os néfrons restantes continuarão a ser danificados e perdidos. Essa perda contínua de néfrons é chamada de “progressão espontânea da DRC” que se dá em consequência dos processos adaptativos que ocorrem em consequência da perda inicial da função renal. Essas respostas adaptativas à perda de néfrons são importantes à curto prazo para sustentar a função renal, entretanto, a longo prazo, levam à perda adicional de néfrons e ao declínio progressivo da função renal (POLZIN, 2011a).

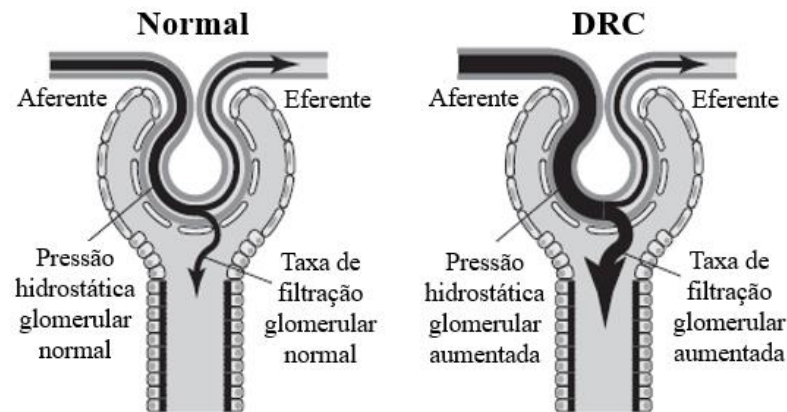
Os rins adaptam-se à perda de néfrons recrutando néfrons sobreviventes para recuperar parte da função perdida. Esses néfrons sobreviventes trabalham em um nível muito mais alto e minimizam as perdas funcionais associadas à perda estrutural. Essa compensação é ótima em um primeiro momento, pois os rins conseguem se adaptar à DRC e manter a taxa de filtração glomerular (TFG) mas, com o passar do tempo, essa sobrecarga funcional para poucos néfrons tem sérias consequências (POLZIN, 2011a).

2.3.1 Hipertensão glomerular

O aumento da TFG de cada néfron devido à DRC resulta de uma redução na resistência arteriolar glomerular com maior vasodilatação da arteríola aferente, a qual é mediada por prostaglandina D₂, óxido nítrico ou bradicininas. Essa vasodilatação da arteríola aferente resulta em: elevação da pressão capilar intraglomerular, como consequência do aumento da transmissão da pressão arterial sistêmica ao glomérulo (hipertensão intraglomerular); aumento acentuado do fluxo plasmático renal efetivo (hiperperfusão glomerular); e aumento da produção de filtrado glomerular (hiperfiltração glomerular) (POLZIN, 2011a).

A hipertensão intraglomerular, com consequente hiperfiltração glomerular, é o evento compensatório que ocorre para o rim conseguir manter a TFG total mesmo com menor número de néfrons. A Figura 1 mostra o desenvolvimento do super-néfron, com a vasodilatação da arteríola aferente se torna possível o aumento da TFG de cada néfron. O aumento dessa TFG de cada néfron facilita a excreção de resíduos, mas tem efeitos adversos na sobrevida a longo prazo dos néfrons remanescentes (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Figura 1 – Néfron normal e super-néfron durante a DRC, com vasodilatação da arteríola aferente



Fonte: Chew, DiBartola e Schenck (2011, p. 149, tradução nossa).

Ao longo do tempo, a hipertrofia glomerular e a hipertensão intraglomerular promovem lesão celular e desarranjos estruturais e funcionais associados à progressão da DRC. A lesão de células epiteliais é um fator importante no acúmulo hialino dentro da parede capilar glomerular, a disfunção mesangial resulta em acúmulo de matriz e microaneurisma, e a lesão endotelial leva à trombose (POLZIN, 2011a).

Hipertensão e hiperperusão glomerular estão associadas ao aumento no volume e área de superfície do tufo glomerular, entretanto, não existe um aumento correspondente no número de podócitos que cobrem os glomérulos. Os podócitos contribuem para a integridade da barreira de filtração glomerular através de uma série complexa de processos entre podócitos adjacentes conectados por estruturas chamadas diafragmas de fenda. Esses diagramas de fenda fazem parte do sistema de pequenos poros de filtração, que é um dos principais componentes da resistência à filtração do plasma e limita o tráfego de macromoléculas, incluindo a albumina, através da parede capilar. À medida que o glomérulo aumenta e a superfície de filtração se expande, esses podócitos sofrem hipertrofia, mas não hiperplasia e, quando essa expansão excede a capacidade dos podócitos hipertrofiados, ocorrem perdas focais e desnudação do epitélio, levando a aumentos locais no fluxo de ultrafiltrado e aumento da excreção de albumina. A proteinúria ocorre apenas em néfrons com podócitos danificados e representa o primeiro sinal de lesão hemodinâmica renal. Como consequência da perda da integridade estrutural dos podócitos, inclui-se perda de condutividade hidráulica glomerular, proteinúria e glomerulosclerose focal e segmentar (POLZIN, 2011a).

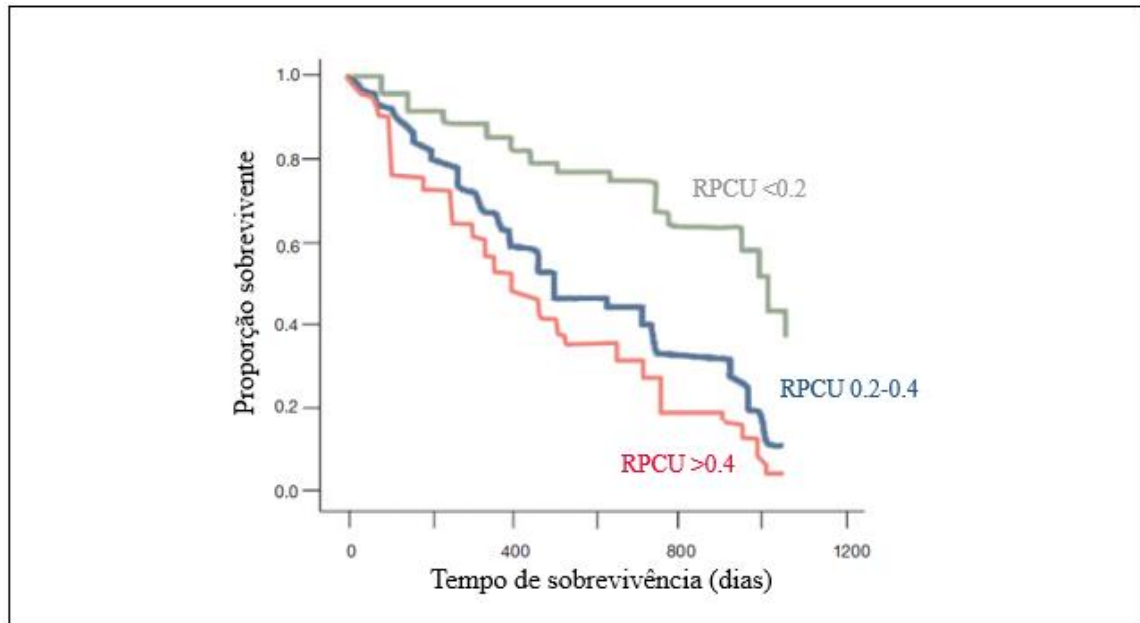
2.3.2 Proteinúria

A proteinúria é um sinal de dano renal, mas também é um forte indicador da progressão da DRC. Em um gato com função renal normal, as pequenas proteínas são filtradas pelos glomérulos e reabsorvidas pelas células do túbulo proximal por endocitose mediada por receptor, as disfunções nesses processos resultam em proteinúria. A proteinúria acelera a progressão da DRC levando à inflamação e fibrogênese, e está associada à fibrose intersticial e hipertrofia glomerular, podendo, portanto, ser um marcador de disfunção tubular associado à fibrose túbulo-intersticial (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A proteinúria promove a lesão renal progressiva de diversas maneiras. Entre os mecanismos propostos incluem toxicidade mesangial, sobrecarga e hiperplasia tubular, toxicidade de proteínas específicas como transferrina/ferro e indução de moléculas pró-inflamatórias, como proteína quimiotática de monócitos-1 (POLZIN, 2011a).

Segundo Reynolds e Lefebvre (2013) a gravidade da proteinúria tem significado de prognóstico em relação à sobrevida (Figura 2). O consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* sobre o tratamento da proteinúria recomenda intervenção terapêutica quando a relação proteína/creatinina urinária (RPCU) for igual ou maior a 0.4 em gatos com DRC. Além da piora do prognóstico, a magnitude da proteinúria na DCR tem correlação positiva com o aumento da pressão arterial sistólica e da concentração plasmática de creatinina (SYME *et al*, 2006).

Figura 2 – Efeito da proteinúria de origem renal na sobrevivência de gatos com DRC



A razão de risco para a morte ou eutanásia foi de 2.9 e 4.0 para uma RPCU de 0.2–0.4 e >0.4, respectivamente, em comparação com o grupo da linha de base (RPCU <0.2).

Fonte: Reynolds e Lefebvre (2013, p. 10, tradução nossa).

2.3.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é adicionalmente ativado em gatos com DRC. A angiotensina II induz a constrição da arteríola aferente, o que leva à hipertensão glomerular e também ao acúmulo de matriz extracelular mediada pelo TGF- β 1 (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Além de seus efeitos diretos no rim, a angiotensina II contribui para a hipertensão sistêmica, já que causa também uma vasoconstrição sistêmica, secundária ao aumento da resistência periférica total e volume sanguíneo (BROWN, 2011). A angiotensina II também prejudica a seletividade dos tamanhos glomerulares e tem demonstrado induzir proteinúria na ausência de qualquer dano glomerular estrutural, além disso, induz alterações no citoesqueleto e altera a função podocitária ao aumentar os níveis de cálcio intracelular nos podócitos. A expressão glomerular de citocinas e quimiocinas pode ser diretamente estimulada pela angiotensina II (POLZIN, 2011a).

A angiotensina II leva a um aumento na reabsorção tubular proximal de sódio e à liberação de aldosterona do córtex adrenal, o que conseqüentemente aumenta a reabsorção de sódio no túbulo distal. Essa retenção de sódio pela aldosterona contribui para um aumento da pressão arterial sistêmica (BROWN, 2011). Além disso, a aldosterona aumenta a resistência

vascular renal e a pressão capilar glomerular e pode complementar a atividade prejudicial da angiotensina II. A aldosterona também pode contribuir para o desenvolvimento da DRC através de vários mecanismos patogênicos levando à fibrose e resposta inflamatória. Entre os mecanismos patogênicos, podemos citar o aumento da expressão de moléculas pró-inflamatórias, a estimulação da síntese de TGF- β 1, a geração de espécies reativas de oxigênio e a supra regulação de receptores de angiotensina II e outros (POLZIN, 2011a; REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

2.4 Sinais clínicos da DRC

Independentemente de qual for a causa inicial da DRC, sua apresentação clínica é semelhante em todos os gatos (LITTLE, 2012). A poliúria e a polidipsia são as manifestações clínicas mais precoces e mais comuns. A polidipsia ocorre como resposta compensatória à poliúria, mas é mais facilmente reconhecida pelos proprietários. Muitos gatos permanecem quase sem nenhum sintoma até atingirem estágios avançados na DRC. A poliúria, por exemplo, em estágios mais avançados, é vista principalmente devido a desidratação do paciente (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

No exame físico podem ser percebidos retardo na elasticidade da pele, em decorrência da desidratação, perda de massa muscular, úlceras orais e, algumas vezes, palidez de mucosas. Os gatos podem se apresentar letárgicos, com pouco ou nenhum apetite e perda de peso; náuseas ou vômitos são comuns. Um ou ambos os rins podem se apresentar menores e mais firmes do que o normal (LITTLE, 2012).

Os sinais gastrointestinais são os indicadores mais proeminentes da uremia e, na maioria das vezes, são a razão do proprietário consultar o veterinário. Constipação pode ser vista em felinos com DRC sendo atribuída principalmente à desidratação, mas pode ser também devido ao uso de quelantes de fósforo. Outras complicações clínicas em decorrência da uremia são: letargia, fraqueza, depressão, tremor, mioclonia, convulsões, miopatias, pericardite urêmica e pneumonia, hipotermia, anemia e osteodistrofia renal (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

A uremia é uma síndrome que ocorre após uma redução importante da função renal, de modo que a azotemia se desenvolve em conjunto com os sinais clínicos. Toxina urêmica é qualquer composto que se acumula em excesso no organismo devido à diminuição da função renal e contribui para os sinais clínicos da uremia. O PTH é a toxina urêmica mais bem

caracterizada, pois exerce efeitos adversos no cérebro, coração, medula óssea e outros tecidos (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

As manifestações clínicas da uremia, como perda de peso, vômito e inapetência, são sinais frequentemente atribuídos como uma gastrite urêmica, devido à hiperacidez gástrica secundariamente à hipergastrinemia. Entretanto, no estudo de McLeland *et al.* (2014), foi descoberto que os gatos com DRC não apresentam essas lesões de gastropatia urêmica, como gastrite, ulceração e hemorragias. Em vez disso, apresentam mineralização gástrica e fibrose. Visto que os gatos não mostraram relação entre hipergastrinemia e hiperacidez gástrica, não há evidências de se recomendar uso de medicamentos para diminuir a acidez, como bloqueadores H₂, inibidores da bomba de prótons ou sucralfato em gatos com uremia. Sinais que podem ser atribuídos a essa mineralização incluem falta de apetite e vômitos. Assim, um manejo com drogas antieméticas e analgésicas parece ser mais apropriado. O produto cálcio-fósforo se apresentou maior em gatos azotêmicos em comparação a gatos não-azotêmicos. A presença de mineralização gástrica pode destacar uma maior importância do controle da hiperfosfatemia e do HPTS em gatos com DRC.

2.5 Diagnóstico da DRC

O diagnóstico da DRC felina é baseado inicialmente na presença de sinais clínicos compatíveis ao longo de um período considerável (mínimo de três meses), redução da concentração urinária de forma persistente e evidência persistente de redução da TFG. A avaliação da TFG é feita, ainda, principalmente por meio da dosagem da creatinina sérica, embora atualmente exista a dosagem de dimetilarginina simétrica (SDMA) como opção de marcador indireto da TFG (CANNON, 2016). Como a DRC é mais comum em gatos idosos, esses pacientes devem ser alvo de avaliações de saúde mais detalhadas e frequentes (SPARKES *et al.*, 2016).

Na rotina prática, o diagnóstico se dá pela presença de azotemia em conjunto com uma baixa densidade urinária e evidência de dano estrutural aos rins reconhecido por exame de imagem, porém, nem todos animais irão apresentar alterações no diagnóstico por imagem (SPARKES *et al.*, 2016).

O valor sérico de creatinina é o critério único mais utilizado, mesmo sendo uma estimativa relativamente insensível da TFG até que uma redução substancial na função renal já tenha ocorrido. É necessário cerca de 75% de redução na TFG antes dos valores de creatinina

excederem o limite superior de referência (POLZIN, 2011a). É um valor menos afetado por fatores extra renais que o nitrogênio ureico no sangue, mas tem seus valores reduzidos devido à perda de massa muscular (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Essa redução do valor de creatinina resultante de menor massa muscular se deve a creatinina ser produzida como um produto residual do metabolismo muscular, sendo sua taxa de produção relativamente constante e proporcional à massa muscular do paciente. A creatinina é excretada pelos rins e um declínio significativo na TFG levará a sua retenção. Um ponto importante é que, em se tratando de doença renal, sabemos que os animais mais atingidos serão os mais idosos, os quais possuem, geralmente, diminuição da massa muscular. Portanto, a interpretação do valor de creatinina sérica deve ser cuidadosa, já que, muitas vezes, a faixa “normal” de creatinina desses animais é menor que o intervalo de referência (CANNON, 2016).

Mesmo a creatinina sendo o parâmetro mais utilizado em DRC, devemos estar cientes de que a creatinina é um marcador impreciso de TFG, uma vez que relações de diminuição da TFG e elevação de creatinina não são lineares. Essa relação não linear significa que, no início dos danos renais, uma importante queda na TFG é acompanhada por pequenas elevações na creatinina, enquanto que nos estágios mais avançados temos um grande aumento do valor de creatinina para pequenas diminuições da TFG (SPARKES *et al.*, 2016). Segundo Cannon (2016), isso significa que em gatos aparentemente saudáveis um pequeno aumento na creatinina pode indicar uma importante perda da função renal, portanto, é mais útil a realização de mensurações seriadas para avaliar se há uma tendência de elevação na creatinina, mesmo estando dentro do intervalo de referência utilizado.

A concentração sérica de ureia é mais afetada por fatores não renais que a creatinina, especialmente pela desidratação e quantidade de proteína na dieta (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). A ureia é produzida no fígado durante a desaminação de aminoácidos, sendo sua taxa de produção afetada pela ingestão de proteína na dieta e pela taxa de catabolismo proteico. É excretada pelos rins, mas como atua na manutenção da capacidade renal de concentração da urina, sua excreção é variável, dependendo do equilíbrio de fluidos corporais, conseqüentemente, a desidratação estimula a reabsorção de ureia nos túbulos para aumentar a reabsorção de água do filtrado glomerular. Assim como a creatinina, a relação entre a elevação da ureia sérica e o declínio da TFG não é linear (CANNON, 2016).

Um teste que foi validado como biomarcador mais recentemente é a SDMA. Assim como a creatinina e a ureia, é um marcador que possui a mesma relação não linear à TFG, entretanto, sua grande vantagem é que sua elevação ocorre mais precocemente ao curso da

DRC. A SDMA eleva-se a partir de 25% da perda de função renal, atingindo concentrações anormais (maior ou igual a 15µg/mL) quando 40% da função renal é perdida (HALL *et al.*, 2014a). Além da precocidade ao diagnóstico, possui a vantagem de seu valor não ser atingido pela perda de massa muscular, pelo fígado, por doenças cardíacas, doença de Cushing e *Diabetes mellitus* (NORSWORTHY; RESTINE, 2018).

A SDMA é de grande importância para a avaliação da TFG dos pacientes com perda de massa muscular, o que ocorre com o avanço da idade, abrangendo a maior parte dos gatos com DRC. As reduções na massa magra total associadas ao envelhecimento podem reduzir as concentrações de creatinina sérica, superestimando a função renal, o que acaba limitando o uso da creatinina em gatos idosos. A concentração sérica de SDMA não se correlaciona com a massa magra total, portanto, em gatos mais velhos, as concentrações de SDMA tendem a serem maiores, correspondendo mais precisamente à menor TFG (HALL *et al.*, 2014b).

Os valores de hematócrito ou volume globular geralmente estão diminuídos na DRC por consequência da falta de estimulação da medula óssea pela eritropoietina, que é produzida pelos rins em estado normal. São testes que ajudam na diferenciação de DRC e insuficiência renal aguda, já que na primeira geralmente há anemia, e na segunda o volume globular está normal a aumentado (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Outros fatores que podem contribuir para a anemia na DRC incluem a desnutrição (por deficiência de ferro, por exemplo), uma redução na meia-vida dos glóbulos vermelhos, toxinas urêmicas e possíveis sangramentos gastrointestinais (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A anemia arregenerativa leve a moderada é uma complicação importante na DRC mais avançada, e o seu manejo melhora significativamente a qualidade de vida do paciente (CANNON, 2016).

Um valor de densidade urinária abaixo de 1.035 indica início de doença renal, entretanto, devido à eficiente capacidade de concentração de urina dos felinos, não é incomum vermos densidades urinárias acima de 1.025 em estágios IRIS 2 ou 3 (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Há casos, mas não numerosos, de gatos saudáveis que produzem urina com densidade abaixo de 1.035, esse número pode ser afetado pela dieta (no caso de animais alimentados exclusivamente com dieta úmida) e, ocasionalmente, alguns gatos azotêmicos doentes renais produzirão uma densidade urinária maior ou igual a 1.035 (SPARKES *et al.*, 2016).

Mesmo sabido que não se aplica a todos gatos doentes renais, é possível evidenciar dano renal crônico por alterações estruturais nos rins, vistas através do diagnóstico por imagem e, nesse caso, a ultrassonografia geralmente é mais valiosa do que a radiografia (SPARKES *et al.*,

2016). O exame ultrassonográfico é mais proveitoso no caso de estágios mais iniciais, onde os veterinários têm uma melhor chance de identificar as causas tratáveis. A ultrassonografia abdominal é útil para a avaliação de doença renal, para auxiliar na coleta de amostras intra-renais e para ajudar em situações que biópsia renal seja indicada (LITTLE, 2012). Em gatos com aumento renal uni ou bilateral, a ultrassonografia renal pode indicar hidronefrose, doença renal policística, linfossarcoma renal ou outra neoplasia renal, por exemplo (CANNON, 2016).

A cultura bacteriana da urina deve ser avaliada sempre que possível, pois, apesar das ITUs serem raras em felinos saudáveis, elas são complicações comuns da DRC, especialmente nas fêmeas. Um estudo de White *et al.* (2013) identificou 30% de gatos com DRC com culturas positivas. Cerca de 72% dos animais avaliados nesse estudo eram assintomáticos em relação à ITU, sendo possível identificá-los apenas por meio de triagem regular de urinálise. Os sinais que podem ser vistos incluem micção inadequada, hematúria e incontinência urinária (CANNON, 2016). Segundo Little (2012), as culturas de urina valem a pena quando a densidade urinária se encontra menor ou igual a 1.030, independente das características do sedimento e, no caso de urinas mais concentradas, se forem vistos um número significativo de bactérias ou glóbulos brancos. No caso de suspeita de infecção hematogênica, deve-se considerar uma hemocultura.

A proteinúria de origem renal pode se desenvolver como uma consequência da DRC e está associada a progressão mais rápida da doença e um menor tempo de sobrevivência. É importante recomendar esse teste para todos os pacientes com DRC e que o teste em si seja bastante sensível, pois pequenos aumentos de proteína na urina podem ser significativos. Como as ITUs são comuns na DRC, a avaliação do sedimento urinário é essencial antes de interpretar uma RPCU elevada como proteinúria renal. O método de coleta não tem efeito significativo no conteúdo proteico (CANNON, 2016). Entretanto, se for realizada a cultura bacteriana com a mesma amostra, a coleta deve ser feita por cistocentese (SPARKES *et al.*, 2016).

A detecção de microalbuminúria reflete a perda precoce de proteínas pela filtração glomerular, detectando, assim, o início da doença renal. Não é um teste específico para a doença renal, para validar seu significado seu valor deve estar anormal em pelo menos três testes feitos dentro de duas semanas (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Segundo Sparkes *et al.* (2016), é um teste importante no diagnóstico da DRC humana, onde há prevalência de doença glomerular, sendo, em felinos, incerto seu significado clínico.

De acordo com Norsworthy e Restine (2018), até 25% dos gatos com DRC são hipertensos, o que pode levar ao descolamento da retina, convulsões e acidentes vasculares

cerebrais, justificando, assim, a aferição da pressão arterial de gatos doentes renais. Ao se considerar gatos com DRC, a probabilidade de hipertensão não é proporcional ao grau de azotemia e os animais hipertensos frequentemente não são azotêmicos ou possuem uma azotemia leve. Além de efeitos oculares, cardíacos e efeitos no sistema nervoso central, a hipertensão tem efeitos diretos nos rins. Mesmo a DRC sendo uma causa de hipertensão nos gatos, a hipertensão em si contribui para a progressão da doença renal, já que está associada a proteinúria que, por sua vez, como supracitado, está associada a uma doença mais rapidamente progressiva (BROWN *et al.*, 2007).

Ainda, sempre que possível, é importante incluir a análise dos eletrólitos (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) e outros analitos (como a tiroxina) (SPARKES *et al.*, 2016). O fósforo sérico é importante de ser avaliado devido à sua utilidade como um marcador indireto do HPTS, que é uma consequência comum de DRC e causa importante de sua progressão, o qual será explicado detalhadamente em seguida nesse trabalho.

O potássio é um eletrólito importante que deve ser mensurado devido a sua perda em função da poliúria, pela falta de sua ingestão ou também por perdas pelos vômitos. Portanto, a hipocalcemia é comum em gatos doentes renais, mas também podemos evidenciar uma hipercalcemia no estágio 4 da DRC, devido à possível falha de excreção renal (CANNON, 2016).

Sendo comum os desequilíbrios ácidos-básicos na doença renal mais avançada, se disponível, é importante realizar a análise de gases sanguíneos para avaliar se existe acidose metabólica no paciente (CANNON, 2016).

Todas essas investigações visam identificar as potenciais etiologias da DRC, para assim direcionar a terapia específica, identificar as possíveis complicações decorrentes da DRC e também doenças concomitantes que podem afetar o tratamento, como o hipertireoidismo (SPARKES *et al.*, 2016).

2.6 Estadiamento da DRC

O primeiro passo após o diagnóstico da DRC e a estabilização do paciente é fazer seu estadiamento, a fim de facilitar o tratamento e monitorização adequados. Para isso, o mais recomendado é classificar o paciente de acordo com as orientações da *International Renal Interest Society* (IRIS, Sociedade Internacional de Interesse Renal). O estadiamento baseia-se inicialmente na concentração de creatinina no sangue em jejum (12 horas), avaliada em pelo menos duas ocasiões, com intervalo de duas semanas, e com o paciente estável e hidratado. O

paciente é então subestadiado com base na presença ou não de proteinúria de origem renal e hipertensão arterial sistêmica (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2017).

Tabela 1 – Estadiamento da DRC em felinos com base na classificação IRIS

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	COMENTÁRIOS
Em risco	<140 µmol/L <1.6 mg/dL	O histórico sugere que o animal está em maior risco de desenvolver DRC no futuro por causa de vários fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça pré-disposta, alta prevalência de doenças infecciosas na região ou idade avançada).
1	<140 µmol/L <1.6 mg/dL	Não-azotêmico. Outras anormalidades renais presentes (como capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável, palpação renal anormal ou achados alterados de imagem renal, proteinúria de origem renal, resultados anormais da biópsia renal, aumento das concentrações de creatinina no sangue em amostras coletadas em série mesmo dentro do valor de referência).
2	140 – 250 µmol/L 1.6 – 2.8 mg/dL	Azotemia renal leve (limite inferior do intervalo situa-se dentro dos intervalos de referência para muitos laboratórios, mas a insensibilidade da concentração de creatinina como teste de triagem significa que os animais com valores de creatinina próximos do limite superior de referência têm frequentemente falha excretora). Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
3	251 – 440 µmol/L 2.9 – 5.0 mg/dL	Azotemia renal moderada. Muitos sinais extra renais podem estar presentes, mas sua extensão e gravidade podem variar. Se os sinais estiverem ausentes, o caso pode ser considerado como o estágio inicial 3, enquanto a presença de muitos ou sinais sistêmicos acentuados pode justificar a classificação como estágio final 3.
4	>440 µmol/L >5.0 mg/dL	Risco crescente de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

Fonte: International Renal Interest Society (2017, p. 1, tradução nossa).

Se as concentrações sanguíneas de SDMA são conhecidas, existem algumas modificações nas diretrizes da IRIS mostradas na tabela acima:

- Um paciente felino com valores de creatinina abaixo de 1,6 mg/dL que apresente um aumento persistente do SDMA acima de 14 µg/dL pode ser considerado estágio 1 da IRIS.

- Pacientes classificados no estágio 2 da IRIS que possuem escores de condição corporal baixos e SDMA maior ou igual a 25 µg/dL devem receber tratamento como pacientes do estágio 3.
- Pacientes classificados no estágio 3 da IRIS que possuem escores de condição corporal baixos e SDMA maior ou igual a 45 µg/dL devem receber tratamento como pacientes do estágio 4 (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2017).

É importante, também, realizar o subestadiamento do paciente em relação à proteinúria de origem renal e pressão arterial. A RPCU deve ser mensurada em todos os casos, desde que não haja evidências de inflamação ou hemorragia do trato urinário e a mensuração de rotina da concentração sérica das proteínas plasmáticas tenha descartado as disproteinemias. Idealmente, o estadiamento deve ser feito com base em pelo menos duas amostras de urina coletadas ao longo de um período de pelo menos duas semanas (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2017).

Tabela 2 – Subestadiamento da DRC com base na relação proteína/creatinina urinária conforme classificação IRIS

VALOR DE RPCU	SUBESTÁGIO
<0.2	Não-proteinúrico
0.2 a 0.4	Proteinúria limítrofe
>0.4	Proteinúrico

Fonte: International Renal Interest Society (2017, p. 3, tradução nossa).

Pacientes com proteinúria persistentemente limítrofe devem ser reavaliados dentro de dois meses e reclassificados conforme o resultado encontrado (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2017).

2.7 Tratamento da DRC

Idealmente, o objetivo do tratamento da doença renal inclui corrigir a causa da DRC, identificar os fatores associados à DRC progressiva e, assim, minimizar os sinais de redução da função renal. Infelizmente, a realidade não é essa e, na maioria das vezes, a causa que levou à doença não é descoberta e alguns tratamentos que retardam a progressão DRC em outras

espécies, como o uso do benazepril, não são eficazes em felinos (KORMAN; WHITE, 2013). Mesmo parecendo desanimador, vale o esforço para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, o tratamento da DRC deve ser focado na terapia de suporte e sintomática e, se possível, no retardo da progressão da doença (especialmente nos estágios 1 e 2). Devido à cronicidade da doença, há a necessidade regular de monitoramento e várias possíveis interações, como uma boa comunicação com o proprietário, sendo fundamental para o paciente o planejamento terapêutico individual, que deve atender tanto as necessidades daquele indivíduo como a disposição do proprietário (SPARKES *et al.*, 2016). Korman e White (2013) destacam a importância da prescrição de medicamentos de fácil administração, em virtude de se tratar de um tratamento vitalício.

Visto que o tratamento específico não é a realidade na maioria dos casos, os objetivos do tratamento médico conservador são: melhorar os sinais clínicos de uremia, fornecer uma adequada nutrição, minimizar os distúrbios associados aos excessos ou às perdas de eletrólitos, vitaminas e minerais e fazer o possível para retardar a progressão da DRC (POLZIN, 2011a).

Os gatos que foram classificados nos estágios IRIS 2 e 3 geralmente são tratados como pacientes ambulatoriais; já os que se encontram no estágio 4 usualmente se encontram anoréxicos e desidratados, necessitando ficarem internados e receberem fluidos intravenosos e suporte nutricional por até 6 dias. Se durante sua hospitalização seus valores de creatinina reduzirem para menos que 4,0 mg/dL e seu apetite retornar, recebem alta hospitalar para receber seu prolongado tratamento em casa. Logo após a alta, esses pacientes devem receber fluidos subcutâneos diariamente durante a primeira semana e, depois, devem ser checados mais uma vez para adequar a frequência necessária para mantê-los em casa (NORSWORTHY; RESTINE, 2018).

A desidratação em pacientes doentes renais crônicos pode ocorrer em decorrência da ingestão de quantidade insuficiente de água para compensação da poliúria que é vista na DRC, à inapetência ou a doenças concomitantes. A desidratação pode fomentar a progressão da DRC, e seu tratamento é ainda mais imprescindível naqueles pacientes clinicamente doentes recém-diagnosticados e também naqueles já diagnosticados que se apresentam em crise urêmica (KORMAN; WHITE, 2013). Na correção da desidratação, o fluido necessário (em mL) é calculado da seguinte forma: peso corporal (kg) x desidratação estimada (%) x 10, sendo administrado comumente com os fluidos de manutenção em 24-48 horas. Após a reidratação, pode-se continuar fornecendo os fluidos de manutenção, mas é importante monitorar o paciente

para evitar uma sobrecarga de líquidos. Estabilizando a azotemia, a fluidoterapia tem que ser reduzida ao longo de dois a três dias antes da alta (SPARKES *et al.*, 2016).

Ao longo prazo, é importante manter sempre o paciente hidratado, para isso é fundamental o estímulo da ingestão voluntária de líquidos, mantendo água de boa qualidade sempre à disposição. É importante aconselhar o proprietário sobre todas possíveis formas de aumentar a ingestão hídrica de seu gato, como o uso de fontes, águas com sabor e uso de dietas úmidas. Tubos de alimentação enteral podem ser uma opção, se forem mais tolerados aos fluidos subcutâneos, já que são adequados para uma manutenção de longo prazo da hidratação, representando uma abordagem mais fisiológica, além de permitirem o suporte nutricional quando assim for necessário. A fluidoterapia subcutânea pode ser empregada em regime de ambulatório ou pelos próprios proprietários em casa para manter a hidratação, geralmente em casos de estágio IRIS 3 ou 4 (SPARKES *et al.*, 2016). Em concordância com Norsworthy e Restine (2018) deve-se administrar um fluido isotônico quando os valores de creatinina sérica se encontrarem 4,0 mg/dL ou mais e puderem ajudar na redução desse valor. A administração subcutânea pode ser realizada diariamente ou até duas vezes na semana, na maioria dos casos, num total de 100 a 150 mL por tratamento. Uma administração mais frequente que duas vezes semanais pode levar ou agravar a hipocalcemia, devendo assim, ser adicionado cloreto de potássio (35 mEq/L de fluido) à solução.

A dieta de prescrição para o paciente nefropata é, de todos os tratamentos atuais para DRC, a que tem o maior efeito positivo na sobrevida dos pacientes. As modificações dietéticas melhoram a qualidade de vida, reduzem os episódios urêmicos e prolongam a vida (ELLIOTT *et al.*, 2000; PLANTINGA *et al.*, 2005; ROSS *et al.*, 2006). Mesmo sabendo dos benefícios decorrentes dessas dietas, a composição ideal dos nutrientes ainda não é clara. Atualmente, o padrão é a formulação de dietas restritas em proteínas, modificadas para serem restritas em fósforo e sódio, e suplementadas com potássio, vitaminas do complexo B, antioxidantes e ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa. Esse padrão vem da suposição que, como é adequado para outras espécies se adequaria aos felinos, entretanto, esses são carnívoros obrigatórios. O que ainda não está esclarecido é a restrição de proteínas, que tem sido utilizada há décadas, mas não há evidências adequadas para apoiá-la; e a restrição de fósforo, que é um ponto fundamental, mas ainda não existem dados indicando o grau necessário dessa restrição (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

Segundo Norsworthy e Restine (2018, p. 549),

O uso de dietas com restrição proteica tem sido o padrão de atendimento há várias décadas; no entanto, dados mais recentes contestam a restrição proteica como sendo benéfica e mostram que a restrição proteica em gatos mais velhos geralmente leva à perda de peso, principalmente devido à perda de massa muscular. Dietas com alta proteína são mais propensas a causar hiperfosfatemia, exigindo o uso de quelantes de fósforo. Elas também causarão um aumento nos valores de nitrogênio ureico no sangue que não refletem um declínio na função renal.

A restrição proteica é indicada com o objetivo de reduzir a proteinúria dos gatos com DRC, já que é um fator prognóstico negativo reconhecido, e se baseando no raciocínio que a proteinúria danificaria os glomérulos e túbulos renais e causaria inflamação intersticial. Faltam estudos avaliando especificamente as consequências da restrição da quantidade da proteína, isoladamente, em gatos com DRC para que possamos apoiar, baseado em evidências, a restrição proteica para felinos (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

As dietas renais têm, em sua composição, muito menos fósforo do que as dietas de manutenção, já que é sabido que a hiperfosfatemia é um fator associado à progressão da DRC e que uma restrição no nível de fósforo pode reduzir a gravidade da doença renal, sem contar que essa restrição é importante na manutenção do HPTS (SPARKES *et al.*, 2016). Durante a DRC, a excreção de fósforo é comprometida, e essa retenção de fósforo leva a aumentos nas concentrações de PTH, diminuição da produção de calcitriol e aumento do FGF-23, os quais ajudam a aumentar a excreção de fósforo. Esses mecanismos conseguem regular as concentrações séricas de fósforo apenas no início da DRC, à medida que há progressão da mesma, a concentração de fósforo aumenta independente de contínuos aumentos no PTH e FGF-23. Estudos subsequentes (LUMBERTGUL *et al.*, 1986; FINCO *et al.*, 1992; KOIZUMI *et al.*, 2002) feitos em modelos experimentais demonstraram que a lesão renal é reduzida com a restrição de fósforo independentemente do teor de proteína da dieta. Entretanto, estudos clínicos em gatos com DRC espontânea avaliando apenas a restrição dietética de fósforo ainda não foram realizados. O ideal é adaptar a restrição dietética de fósforo ou os quelantes de fósforo a cada paciente, com o objetivo de enquadrá-lo na faixa ideal de fósforo recomendada pela IRIS (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

O uso de quelantes de fósforo é indicado principalmente quando o uso da restrição dietética não é mais suficiente, o que tende a ocorrer à medida que a DRC progride. Existem diversos tipos de quelantes, sendo importante a monitorização do cálcio sérico se quelantes contendo cálcio forem escolhidos, visto que a hipercalcemia é um efeito adverso. Os quelantes de fósforo podem ser utilizados em dieta de manutenção, mas sua eficácia tende a ser

comprometida levando em consideração a quantidade de fósforo na dieta (SPARKES *et al.*, 2016).

Gatos com DRC tendem a perder peso corporal e massa muscular e o uso de dietas renais, restritas em proteínas, podem contribuir ainda mais para essa perda de massa muscular. A manutenção do peso corporal e da massa magra reduzem a morbidade e mortalidade em gatos idosos. Mesmo o manejo dietético não sendo capaz de, sozinho, reverter essa caquexia, é fundamental providenciar uma nutrição adequada (SCHERK; LAFLAMME, 2016). Os medicamentos que estimulam o apetite usados em gatos são a mirtazapina e a ciproheptadina por via oral; e a vitamina B12, administrada juntamente com tratamento de fluidos ou por via subcutânea (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). Além da opção de estimulantes de apetite, pode-se melhorar a ingestão dietética oferecendo alimentos altamente palatáveis aquecidos, mas, no caso de o animal permanecer inapetente ou anoréxico por mais de três dias, a nutrição enteral assistida deve ser considerada (KORMAN; WHITE, 2013). Nos casos de vômito e náuseas podem ser administrados antieméticos de ação central, como a ondansetrona e também a mirtazapina, que possui tanto efeito antiemético como estimulante de apetite (SPARKES *et al.*, 2016).

A hipocalcemia pode ser vista na DRC mesmo usando dietas de prescrição para nefropatas que já são tipicamente suplementadas com potássio. A poliúria aumenta a perda de potássio pela urina, vômitos também podem causar essa perda, além de uma deficiência na ingestão de potássio. A hipocalcemia pode contribuir para sinais clínicos, como letargia, inapetência, constipação e fraqueza muscular, além de contribuir para o desenvolvimento de acidose metabólica (SPARKES *et al.*, 2016). Deve-se monitorar os valores séricos de potássio com frequência em pacientes com DRC e, se a hipocalcemia se desenvolver, um suplemento de potássio deve ser empregado. O gluconato de potássio é o mais recomendado (NORSWORTHY; RESTINE, 2018).

Uma alta concentração dietética de sódio na dieta é relacionada à hipertensão em humanos, o que nos leva a associar que uma dieta restrita em sódio seria importante no manejo da DRC em felinos. As dietas renais atuais possuem restrição de sódio, entretanto não se sabe ainda as quantidades que seriam ideais – e se elas possuem significância no manejo da DRC – de sódio dietético. Portanto, não há uma recomendação baseada em evidências de que seja indicado uma restrição maior da quantidade de sódio do que a encontrada nas dietas renais, o importante seria não fazer uma restrição excessiva. (KORMAN; WHITE, 2013; SCHERK; LAFLAMME, 2016). O que seria considerado como uma restrição excessiva não é

bem esclarecido ainda, mas os estudos feitos usaram de 0,33% a 1,3% de sódio com base na matéria seca (LUCKSCHANDER *et al.*, 2004; KIRK; JEWELL; LOWRY, 2006; XU; LAFLAMME; LONG, 2009; REYNOLDS *et al.*, 2013), sendo esses valores superiores aos requisitos mínimos de adultos (YU; MORRIS, 1997).

A suplementação com ácidos graxos essenciais não é comprovada como fator que traga benefícios na DRC de felinos. Em cães com DRC, sabe-se que a suplementação da dieta com ômega-3 diminui a hipertensão glomerular, diminui a proteinúria, mantém a TFG e melhora a sobrevida. Dado que os gatos tipicamente não desenvolvem doença glomerular, que é comum em cães, pode ser que eles não se beneficiem dos efeitos do ômega-3. Estudos adicionais são necessários para uma recomendação de ácidos graxos essenciais para gatos com DRC (SCHERK; LAFLAMME, 2016). Gatos com DRC possuem um aumento no estresse oxidativo ao serem comparados com gatos saudáveis, por isso, o uso de antioxidantes na dieta, como vitamina E e beta-caroteno, podem amenizar essa oxidação. Entretanto, ainda não é determinado se seu uso resulta em algum efeito renoprotetor (SPARKES *et al.*, 2016).

O tratamento da hipertensão sistêmica é importante principalmente para a redução do risco de dano aos órgãos-alvo causados pela hipertensão. A amlodipina é um bloqueador dos canais de cálcio que é eficaz na maioria dos gatos para reduzir a hipertensão, proteinúria e risco de dano aos órgãos-alvo, além de melhorar a qualidade de vida. Alguns autores a recomendam como escolha para monoterapia (KORMAN; WHITE, 2013; SPARKES *et al.*, 2016). Inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina reduzem a pressão sanguínea sistêmica e a perda proteica pelos rins, também são indicados para neutralizar os efeitos da hipertensão glomerular. Os iECA mais utilizados em gatos são o benazepril, o enalapril e o imidapril. O telmirsatan é o bloqueador do receptor de angiotensina mais adequado (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). De acordo com Korman e White (2013), os iECA reduzem a hipertensão sistêmica e glomerular, todavia, seus efeitos anti-hipertensivos são modestos, o que os torna, geralmente, inadequados para monoterapia.

A acidose metabólica é multifatorial na DRC e é relatada em mais de 50% dos gatos em estágio 4 da IRIS. Gatos que são alimentados com dietas renais comerciais podem ter maiores concentrações de bicarbonato (SPARKES *et al.*, 2016). As opções de tratamento da acidose são bicarbonato de sódio, que tende a não ser palatável, e o citrato de potássio. Idealmente, deve-se realizar monitorização pela análise de gases sanguíneos a cada 10 a 14 dias durante a estabilização, o sangue deve ser coletado imediatamente antes da administração do medicamento (KORMAN; WHITE, 2013). As diretrizes atuais da IRIS sugerem manter o

bicarbonato sanguíneo na faixa de 16 a 24 mmol/L em pacientes estabilizados e hidratados. São necessárias mais pesquisas para definir o papel da alcalinização e a quantidade ideal para abordar o desequilíbrio ácido-básico na DRC (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

A anemia na DRC é resultante de uma falta relativa de eritropoietina, que pode ser exacerbada por perda de sangue e/ou redução da sobrevivência dos eritrócitos. A anemia, geralmente arregenerativa ou pouco regenerativa, foi identificada como fator de risco para a progressão da DRC, e existem evidências de que o tratamento com agentes estimuladores de eritrócitos pode melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos gatos com DRC (SPARKES *et al.*, 2016). As opções atuais de agentes estimuladores de eritrócitos são a eritropoietina e a darbepoetina. O objetivo do uso de ambos os repositores de eritropoietina é manter o hematócrito acima de 30%. A eritropoietina comercialmente disponível contém proteína humana, que pode resultar na produção de anticorpos em alguns gatos. A darbepoetina tem sido mais utilizada em gatos, entretanto é dada com menor frequência que a eritropoietina por ser mais cara. Sua vantagem é que o efeito colateral da produção de anticorpos, que pode ser visto com o uso da eritropoietina, é raro de ocorrer (NORSWORTHY; RESTINE, 2018). De acordo com Sparkes *et al.* (2016), transfusões de sangue e soluções transportadoras de oxigênio baseadas em hemoglobina têm limitado valor na anemia crônica associada à DRC, e o uso de esteroides anabolizantes não é recomendado em razão de falta de evidências de sua eficácia e seus potenciais efeitos colaterais.

A terapia com calcitriol será abordada de forma específica no último capítulo dessa monografia.

3 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL

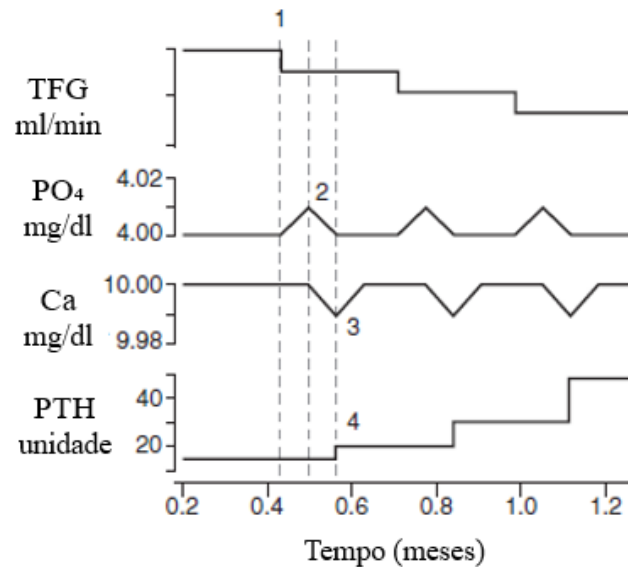
O HPTS se desenvolve precocemente em casos de DRC, podendo, inclusive, já estar presente no momento do seu diagnóstico inicial. Segundo um estudo de Barber e Elliott (1998), a prevalência global do HPTS em gatos é de 84%, sendo presente em todos os gatos com DRC em estágio terminal (POLZIN, 2011a).

O HPTS ocorre quando a síntese e secreção de PTH tornam-se excessivas durante a DRC, pois há um aumento na secreção de PTH por cada célula individualmente, sendo que há concomitantemente um aumento no número dessas células devido à hiperplasia da glândula paratireoide. Essa hiperplasia da glândula paratireoide é a causa principal do aumento de secreção de PTH (GALVÃO *et al.*, 2013).

Existem duas teorias descritas sobre o desenvolvimento do HPTS: a teoria clássica, que é explicada pelo efeito da retenção de fósforo na concentração sérica de cálcio ionizado; e a teoria de *trade-off* de calcitriol, que leva em conta o papel importante do prejuízo na produção renal de calcitriol na patogênese do HPTS (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

A teoria clássica (Figura 3) tem como primeiro passo a perda da massa de néfrons devido a algum processo de doença crônica, que leva a um pequeno aumento no fósforo circulante no segundo passo. No terceiro passo ocorre a diminuição do cálcio ionizado como consequência do aumento do fósforo sérico. Por fim, no quarto passo, o PTH aumenta em resposta à diminuição do cálcio ionizado. Esta teoria, no entanto, ignora os importantes efeitos genômicos do calcitriol necessários para inibir a síntese de PTH (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011; GALVÃO *et al.*, 2013).

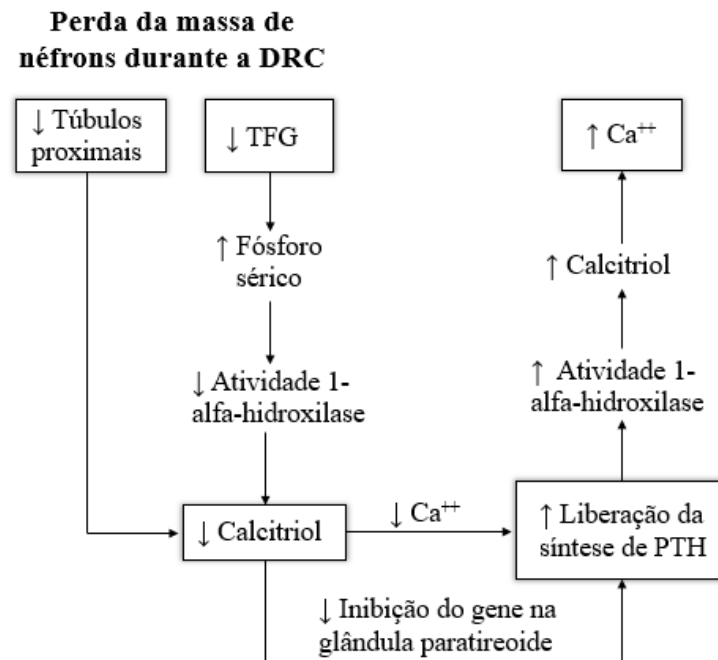
Figura 3 – Teoria clássica do desenvolvimento do HPTS



Fonte: Chew, DiBartola e Schenck (2011, p. 164, tradução nossa).

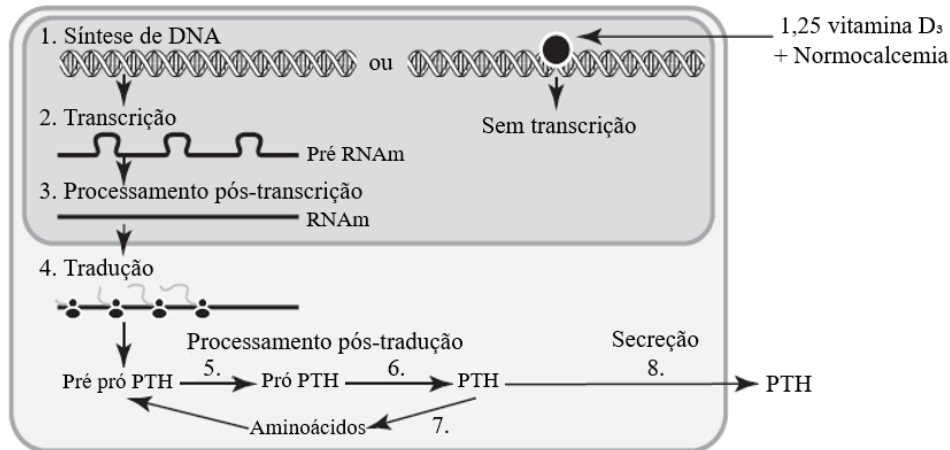
A hipótese do *trade-off* de calcitriol (Figura 4) se inicia com a perda da massa tubular renal devido à DRC. Como o calcitriol é sintetizado nos túbulos renais, ocorre déficit em sua síntese. O aumento da carga de fósforo no organismo também contribui para a diminuição do calcitriol, uma vez que a atividade do sistema 1-alfa-hidroxilase dentro dos túbulos renais está comprometida. O calcitriol circulante tem um importante efeito negativo na síntese de PTH pela inibição do gene que codifica o hormônio, dentro dos núcleos celulares da glândula paratireoide. Um baixo calcitriol combinado com baixo iCa permite que altos níveis de PTH sejam sintetizados e secretados, essa maior concentração de PTH aumenta a atividade da 1-alfa-hidroxilase dentro dos túbulos renais, assim, retornando à produção normal de calcitriol (se houver suficiente massa tubular renal). As concentrações restauradas de calcitriol na circulação são mantidas às custas de um PTH acima do normal que, se mantendo cronicamente elevado, resulta em impactos negativos em vários órgãos, entre eles o rim (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011; GALVÃO *et al.*, 2013).

Figura 4 – Desenvolvimento do HPTS pela hipótese do *trade-off* do calcitriol



Fonte: Chew, DiBartola e Schenck (2011, p. 165, tradução nossa).

O calcitriol é o metabólito biológico mais ativo da vitamina D e, como visto na teoria de *trade-off* de calcitriol, seus déficits relativos e absolutos são centrais na gênese do HPTS. O calcitriol exerce seu efeito genômico no núcleo da célula da paratireoide para inibir a transcrição do gene, assim, diminuindo a síntese e a secreção do PTH (Figura 5). A menos que haja a presença de calcitriol e iCa adequados, a condição basal da glândula paratireoide é sintetizar PTH. O calcitriol, em conjunto com iCa e outros fatores de transcrição, serve como um “interruptor de desligar” ao se ligar a uma região silenciadora do DNA (GALVÃO *et al.*, 2013).

Figura 5 – Efeito do calcitriol no controle genômico da síntese de PTH

Fonte: Chew, DiBartola e Schenck (2011, p. 184, tradução nossa).

3.1 Desenvolvimento do HPTS

Durante a DRC, ocorrem interações complexas entre iCa , Pi , PTH, calcitriol, calcidiol e FGF-23. O entendimento do funcionamento de cada um desses fatores é fundamental para um melhor entendimento do HPTS (GALVÃO *et al.*, 2013).

3.1.1 Metabolismo do cálcio

O cálcio é encontrado em três frações: ionizado, complexado ou quelado, e ligado à proteína. O iCa é a fração biologicamente ativa do cálcio e sua homeostase é importante para muitas funções biológicas. Em gatos saudáveis, a concentração de iCa corresponde a cerca de 52% da concentração sérica total de cálcio (tCa). A concentração sérica de iCa é controlada por interações entre o iCa , fósforo, PTH, calcitriol e calcitonina (SCHENCK; CHEW, 2008).

Os principais reguladores da homeostase do cálcio são o PTH e o calcitriol. O PTH é o responsável pelo controle minuto a minuto da concentração sérica de iCa , já o calcitriol é responsável por manter o controle diário da concentração sérica de iCa (GALVÃO *et al.*, 2013).

A mensuração do iCa é importante na triagem de distúrbios metabólicos, e é possível fazê-la diretamente ou através de uma previsão a partir do tCa , entretanto, em gatos, não é possível usar o tCa sérico com segurança para estimar o iCa . Em um estudo realizado por Schenck e Chew (2015), o qual avaliou 434 amostras de soro felino, houve 40% de discordância diagnóstica ao utilizar o tCa para prever o iCa , hipocalcemias ionizadas foram superestimadas e hipercalcemias ionizadas foram subestimadas (PARKER; GILOR; CHEW, 2015).

A concentração sérica de iCa em gatos normais adultos é de aproximadamente 4,6 a 5,6 mg/dL (1,15 a 1,40 mmol/L), gatos jovens (até dois anos de idade) têm concentrações séricas 0,1 a 0,4 mg/dL mais altas do que adultos (SCHENCK *et al.*, 2005). Para a determinação precisa da concentração de iCa é fundamental que as amostras sejam coletadas e processadas corretamente. O iCa pode ser medido em plasma heparinizado ou em sangue total, mas seu valor e o valor do pH são mais estáveis utilizando-se soro. A medição anaeróbica sob condições controladas fornece uma avaliação mais confiável (SCHENCK; CHEW, 2008).

3.1.2 Regulação fosfórica

A redução dos néfrons funcionais em decorrência da DRC afeta a homeostase de diversos solutos excretados na urina, entre eles, o fósforo. Acredita-se que a retenção de fósforo seja o fator inicial no desenvolvimento do HPTS. A concentração plasmática de fósforo também está ligada à sobrevivência dos felinos com DRC, sendo um importante fator a ser corrigido no tratamento (GEDDES *et al.*, 2013b).

A homeostase do fósforo é dependente do equilíbrio entre a ingestão dietética, a troca de fósforo entre os reservatórios de armazenamento extracelular e ósseo e a excreção renal. Sua homeostase está interligada com a homeostase do cálcio, ambos controlados pelo PTH e calcitriol. O PTH aumenta a reabsorção de fósforo e cálcio do osso, além de diminuir a reabsorção de fósforo do filtrado glomerular nos túbulos renais; já o calcitriol aumenta a absorção de fósforo e cálcio do trato gastrointestinal (TGI). Aumentos na concentração de fósforo plasmático estimulam a secreção de PTH e inibem a produção de calcitriol, sendo assim um *feedback* homeostático (GEDDES *et al.*, 2013b). O FGF-23 é uma fosfatona sintetizada por osteoblastos e osteócitos que, ao ser estimulado pela hiperfosfatemia e por um aumento de calcitriol, promove excreção renal de fósforo (PARKER; GILOR; CHEW, 2015).

De acordo com Geddes *et al.* (2013b), a retenção fosfórica pode levar à mineralização dos tecidos moles, fator que contribui com a lesão renal progressiva (quando os rins se tornam mineralizados) e com efeitos extra renais do HPTS. Há apenas um estudo experimental publicado comparando os efeitos de uma dieta “normal” em fósforo e uma dieta restrita em fósforo em gatos com lesão renal progressiva. Esse estudo, realizado por Ross, Finco e Crowell (1982) conclui que uma dieta normal em fósforo induziu a uma mineralização acentuada, fibrose e infiltração de células mononucleares, enquanto nos gatos com dieta restrita em fósforo as mudanças histológicas foram mais moderadas. Entretanto, nesse estudo, a dieta “normal” em

fósforo continha 0,8% de fósforo em peso seco, sendo que o recomendado atualmente pela Associação Americana de Agentes de Controle de Alimentos para a ingestão de fósforo em um gato adulto normal é de 0,5% em uma base de peso seco. Mesmo com esse excesso de fósforo utilizado na dieta de manutenção o estudo sugere que uma concentração plasmática de fósforo entre 4,0 e 5,0 mg/dL protege o tecido renal remanescente, esses valores são próximos aos alvos da IRIS para os estágios 2 e 3 da DRC (Tabela 3).

Tabela 3 – Metas sugeridas pela IRIS para a concentração sérica de fósforo em gatos

ESTÁGIO	mg/dL	mmol/L
1	N/A	N/A
2	2,5-4,5	0,81-1,45
3	2,5-5,0	0,81-1,61
4	2,5-6,0	0,81-1,94

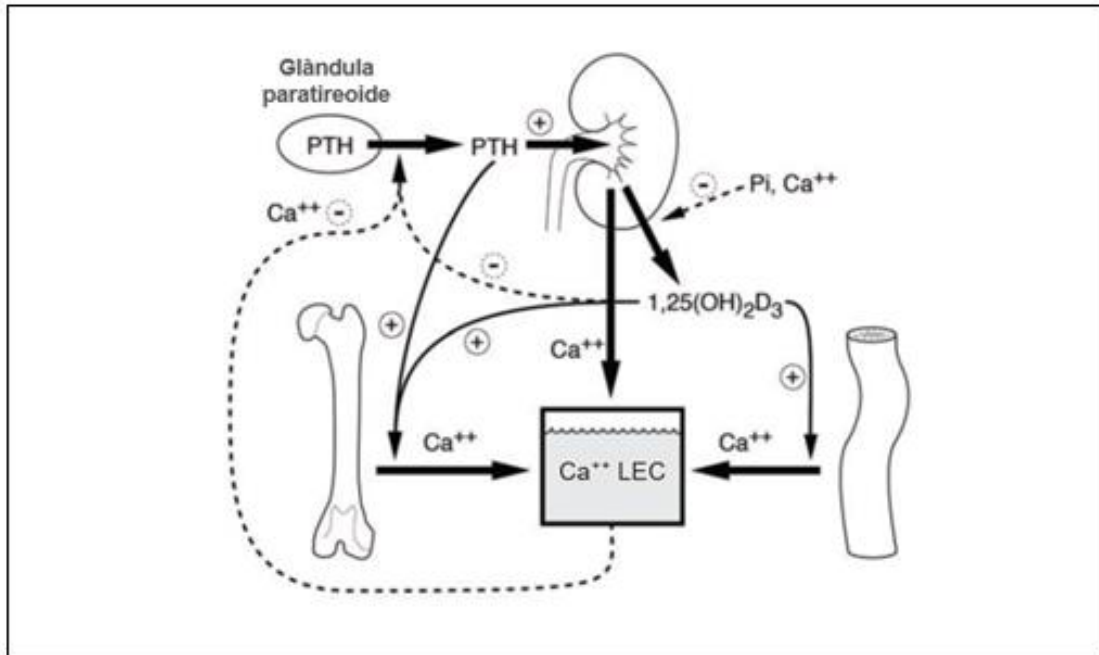
N/A = não se aplica.

Fonte: Geddes *et al.* (2013b, p. 124, tradução nossa).

3.1.3 Paratormônio

O PTH é um hormônio calcêmico secretado pelas células principais nas glândulas paratireoides. As glândulas paratireoides são bastantes sensíveis à flutuação de iCa, especialmente se esse se encontra baixo. O PTH é o principal hormônio para a regulação minuto a minuto das concentrações de cálcio sanguíneo. Se as glândulas paratireoides estão atuando corretamente, a secreção de PTH aumenta drasticamente quando o iCa está baixo e diminui se o iCa estiver alto. Os efeitos do PTH são vistos diretamente no rim e ossos e indiretamente no TGI (Figura 6). Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e a excreção de fósforo, também aumenta a atividade da 1-alfa-hidroxilase, enzima responsável em converter o calcidiol em calcitriol. O calcitriol é quem atua no TGI, aumentando a absorção de cálcio e fósforo. Nos ossos, o PTH atua induzindo a reabsorção osteoclástica, que também aumenta a reabsorção de cálcio e fósforo (PARKER; GILOR; CHEW, 2015). O calcitriol participa dessa reabsorção osteoclástica óssea na diferenciação de osteoclastos de células mononucleares precursoras, ademais, o calcitriol induz mecanismos de transporte renal ativados por PTH que aumentam a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular, prevenindo, dessa forma, a perda urinária de cálcio (GALVÃO *et al.*, 2013).

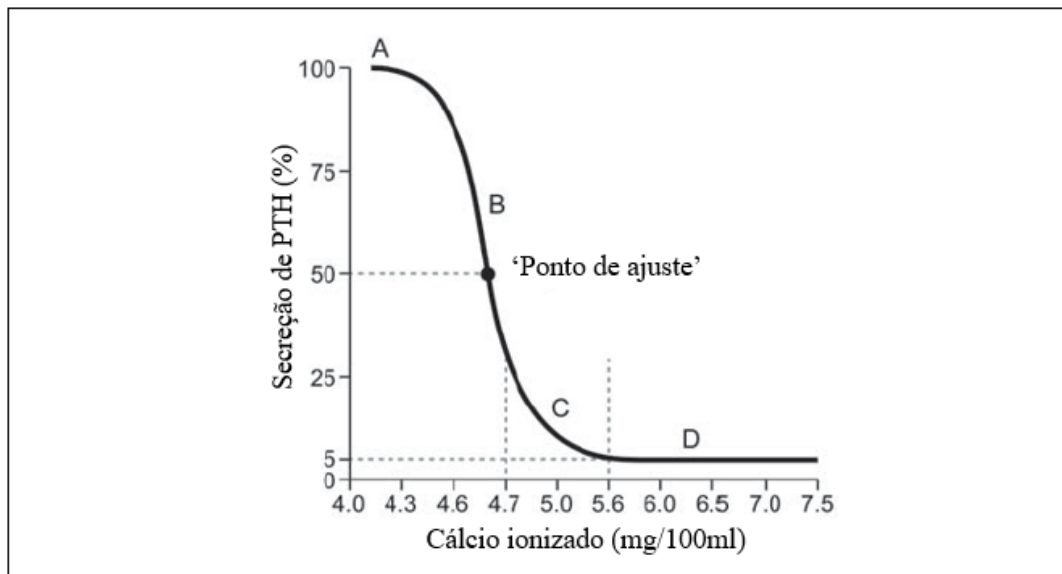
Figura 6 – Regulação da concentração de cálcio no líquido extracelular (LEC) pelos efeitos do PTH e calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) no intestino, rins, osso e glândula paratireoide



Fonte: Parker, Gilor e Chew (2015 p. 428, tradução nossa).

Todas essas ações descritas resultam no aumento da concentração do iCa que, por sua vez, gera um *feedback* negativo na produção e secreção de PTH. No gato, a interação entre as concentrações de PTH e iCa , ao ser representada graficamente, gera uma curva sigmoide inversa com um declive acentuado (Figura 7), demonstrando que podemos ter uma grande variação na concentração de PTH com pequenas alterações na concentração de iCa dentro da faixa fisiológica. O ‘ponto de ajuste’ é considerado a concentração de cálcio circulante que resulta na metade da secreção máxima de PTH que pode ser alcançada. É interessante observar, no gráfico, que a secreção máxima de PTH já é atingida logo que o iCa cai levemente abaixo de sua concentração de referência, isso ocorre na tentativa do organismo prevenir um declínio adicional de iCa que, por sua vez, pode ser fatal (PARKER; GILOR; CHEW, 2015).

Figura 7 – Gráfico que detalha as relações de ‘ponto de ajuste’ idealizadas entre o cálcio ionizado e a taxa de secreção de PTH



Fonte: Parker, Gilor e Chew (2015, p. 428, tradução nossa).

A diminuição nas concentrações séricas de calcitriol, a diminuição do número de receptores de calcitriol na glândula paratireoide e a diminuição das interações entre o calcitriol e o receptor da vitamina D (VDR) com o DNA da célula principal causada por toxinas urêmicas podem levar a um aumento nesse ‘ponto de ajuste’ (GALVÃO *et al.*, 2013).

As concentrações de PTH devem ser medidas especificamente para uma avaliação precisa, não se pode estimar seu valor a partir das concentrações de creatinina, cálcio ou fósforo. O PTH pode se encontrar aumentado em um animal, mas ainda dentro do intervalo de referência na DRC precoce, e pequenos aumentos de PTH podem não ser detectáveis, a menos que, previamente, a concentração inicial de PTH desse animal já tenha sido determinada. A concentração de PTH está acima do intervalo de referência em gatos com DRC mais avançada (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Atualmente já existem ensaios hormonais para a determinação da concentração sérica de PTH, sendo muito úteis para avaliação de felinos com suspeita de hiperparatireoidismo. Seus valores de referência para a espécie felina estão descritos na Tabela 4. Assim como a maioria dos ensaios hormonais, a avaliação deve ser feita dentro do contexto geral do paciente, ou seja, deve-se avaliar a concentração sérica do PTH em relação ao total e, idealmente, em relação às concentrações séricas de iCa. Uma única mensuração de PTH, muitas vezes, não é suficiente, necessitando de mais avaliações. As concentrações de hormônio sérico podem flutuar significativamente (FELDMAN, 2015).

Tabela 4 – Intervalo de referência aproximado para a concentração de PTH em felinos

pmol/L	pg/mL
0-4	6-16

Fonte: Feldman (2015, p. 582, tradução nossa).

O PTH é reconhecido como uma toxina urêmica, podendo contribuir para o desenvolvimento de osteodistrofia renal, depressão da medula óssea, anemia e progressão da DRC em cães e humanos, entretanto, em gatos, ainda não há estudos específicos para comprovar essa relação. Acredita-se que o aumento da secreção de PTH é causado sobretudo pela hiperplasia da glândula paratireoide, já que cada célula contribui com uma fração da secreção de PTH (PARKER; GILOR; CHEW, 2015). As concentrações de PTH podem já estar aumentadas precocemente na DRC felina. Em um estudo realizado por Finch, Syme e Elliott (2012) foram descobertas concentrações de PTH significativamente aumentadas em gatos não azotêmicos que posteriormente, dentro de 12 meses, desenvolveram azotemia em comparação com gatos que permaneceram não azotêmicos. Essas concentrações de PTH estavam aumentadas antes mesmo que as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo fossem detectadas.

3.1.4 Vitamina D

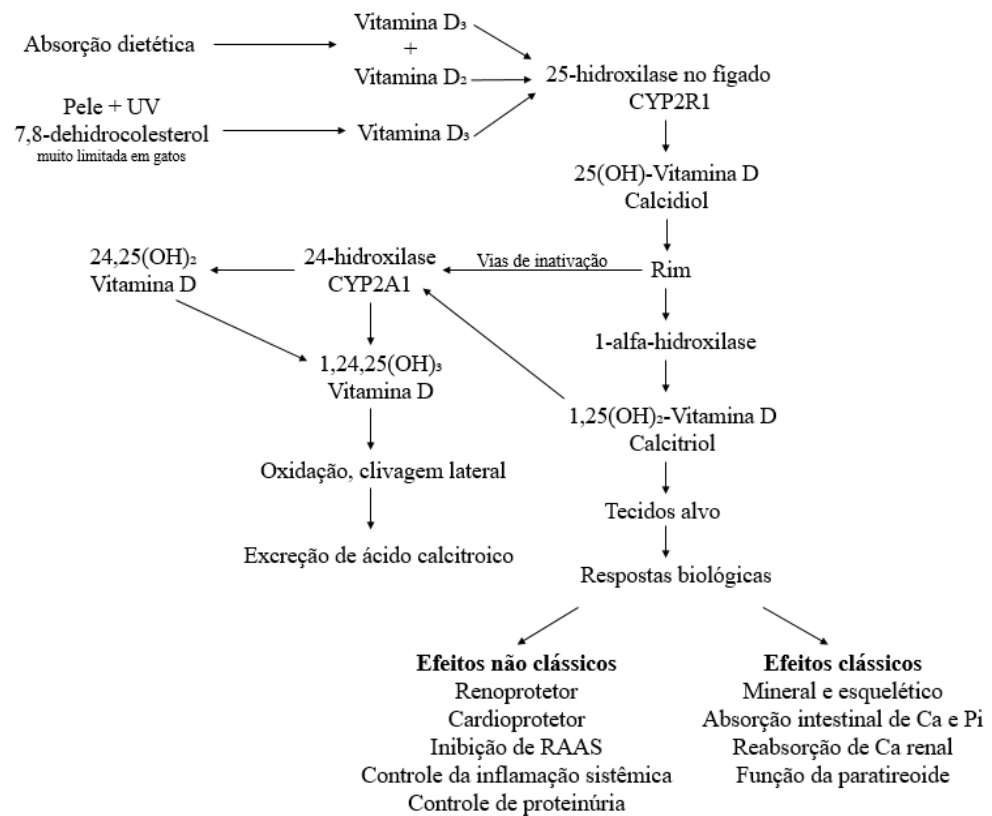
A vitamina D inativa é produzida na pele e está disponível em alguns alimentos. Cães e gatos são menos capazes de sintetizá-la em comparação com as pessoas, tendo uma maior necessidade de vitamina D na dieta. A principal função da vitamina D é sustentar as concentrações de cálcio circulante, para tanto, estimula a absorção de cálcio e fósforo do lúmen intestinal por meio dos enterócitos e também a reabsorção óssea por meio da liberação osteoclástica de citocinas (FELDMAN, 2015).

De acordo com Galvão *et al.* (2013), a vitamina D é um pró-hormônio que sofre bioativação em duas fases para seu metabólito mais ativo biologicamente, o calcitriol (Figura 8). Existe a vitamina D₂, conhecida como ergocalciferol, cuja origem é vegetal, e a vitamina D₃, sintetizada na pele ou em tecido animal, conhecida como colecalciferol.

Os metabólitos da vitamina D são pouco solúveis em água, em virtude disso, eles estão ligados à proteína de transporte de alta afinidade (VDBP) na circulação. A VDBP limita o

catabolismo dos metabólitos da vitamina D e age como um tampão limitando a ação do metabólito da vitamina D. É escassa a concentração de vitamina D ativa no corpo, já que sob condições normais, ela é rapidamente convertida em calcidiol. O calcidiol é o metabólito circulante prevalente da vitamina D, refletindo o *status* da vitamina D. O limite superior do intervalo de referência de calcidiol para gatos é de 65-170 mmol/L, sua concentração circulante inclui a síntese de colecalciferol na pele, a ingestão dietética de calciferóis e o grau de recuperação tubular renal de calcidiol-VDBP após a filtração glomerular, lembrando que a radiação ultravioleta tem pouca importância em gatos. Vários processos complexos ocorrem com o calcidiol (resumidos na Figura 8), até que se transforme em calcitriol (GALVÃO *et al.*, 2013).

O calcitriol é o metabólito da vitamina D de ocorrência natural que possui a maior afinidade pelo VDR nos tecidos, já que a afinidade do calcidiol e da própria vitamina D parenteral é muito menor. Entretanto, mesmo com a afinidade do calcidiol ao VDR sendo menor em 100 a 200 vezes quando comparada a do calcitriol, o calcidiol exerce uma ativação do VDR 100 vezes maior em concentrações circulantes. Utiliza-se o termo ativação do receptor de vitamina D (VDRA) para indicar os efeitos após a ligação do ligante do composto natural de vitamina D ou análogo ao VDR (GALVÃO *et al.*, 2013).

Figura 8 – Caminhos dos metabólitos da vitamina D

Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 136, tradução nossa).

3.1.5 Calcitriol

A 1,25-dihidroxitamina D, conhecida como calcitriol, é o metabólito biológico da vitamina D mais importante, e exerce sua função após a ligação ao VDR em vários tecidos. Na progressão da DRC, com a perda da massa de néfrons, os gatos tornam-se relativamente ou absolutamente deficientes na síntese de calcitriol, visto que os rins que o sintetizam. As concentrações de calcitriol reduzem progressivamente à medida que a gravidade da DRC vai aumentando, entretanto, até que a doença se encontre em um estágio avançado, o calcitriol se mantém dentro do intervalo de referência. Como já descrito anteriormente na hipótese do *trade-off* de calcitriol, uma secreção aumentada de PTH estimula a síntese de calcitriol como um mecanismo compensatório, mantendo sua concentração dentro de níveis aceitáveis até uma perda significativa da massa renal (GALVÃO; CHEW, 2018).

Os efeitos sistêmicos do calcitriol incluem principalmente o aumento da absorção intestinal de cálcio, mas também a mobilização de cálcio do osso e a reabsorção de cálcio do

ultrafiltrado glomerular. Em decorrência desses efeitos sistêmicos no TGI, ao considerar uma administração de calcitriol deve-se tomar cuidado com a hipercalcemia (HOSTUTLER *et al.*, 2006).

Atualmente, a deficiência absoluta ou relativa do calcitriol é conhecida como fator fundamental no desenvolvimento do HPTS. O calcitriol é formado a partir da 1-alfa-hidroxição do calcidiol nas células tubulares renais, sendo a atividade da 1-alfa-hidroxilase promovida pelo PTH. Por sua vez, o calcitriol limita a síntese de PTH por inibição de *feedback*. A retenção de fósforo e o FGF-23 inibem a atividade da 1-alfa-hidroxilase, limitando a produção de calcitriol no início do curso da DRC. Já que o calcitriol é um inibidor da síntese de PTH, uma síntese reduzida de calcitriol permite o desenvolvimento do HPTS. Inicialmente o HPTS resultante leva a aumentos da 1-alfa-hidroxilase, restaurando a produção normal de calcitriol, não obstante, essa normalização da produção de calcitriol ocorre às custas de um PTH persistentemente elevado. Com a progressão da DRC, a perda de células tubulares renais viáveis acaba limitando a produção de calcitriol. Por sua vez, a deficiência de calcitriol leva a uma resistência esquelética à ação do PTH, elevando o ‘ponto de ajuste’ (demonstrado na Figura 7) para a supressão da secreção de PTH induzida pelo cálcio. Essa resistência esquelética ao PTH restringe a liberação de cálcio do osso, enquanto eleva o ponto de ajuste para a secreção de PTH, mantendo o HPTS mesmo quando as concentrações de iCa no plasma estão normais ou elevadas (POLZIN, 2011a).

O calcitriol afeta a capacidade da glândula paratireoide em produzir níveis tóxicos de PTH no soro de quatro maneiras: a partir da indução da síntese do receptor de cálcio necessário para bloquear a secreção de PTH; pelo bloqueio da síntese de PTH dentro da glândula, assim, impedindo a transcrição do gene do PTH em uma molécula de RNAm (RNA mensageiro) (Figura 5); prevenindo a hiperplasia da glândula paratireoide durante a uremia; e causando a regressão da glândula paratireoide, que estaria hiperplásica em virtude do estado urêmico (CHEW; NAGODE, 2017).

O calcitriol exerce numerosos efeitos no organismo, regulando o cálcio, o PTH, a atividade de diversas enzimas e tem efeitos diretamente no rim e também em outros tecidos. Os efeitos sistêmicos mais importantes do calcitriol estão descritos na tabela abaixo (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeitos sistêmicos do calcitriol na espécie felina

EFEITOS SISTÊMICOS DO CALCITRIOL NA ESPÉCIE FELINA	
1.	↓ 1-alfa-hidroxilase e ↑ 24-hidroxilase - ciclo de <i>feedback</i> negativo normal
2.	↑ Cálcio ionizado (efeitos calcêmicos) <ul style="list-style-type: none"> a. ↑ Absorção gastrointestinal de cálcio e fósforo (genômico) b. ↑ Reabsorção renal de cálcio e fósforo - quando concentração sanguínea baixa c. ↑ Reabsorção osteoclástica óssea
3.	↓ Reabsorção renal de cálcio - quando o cálcio no sangue é muito alto
4.	↓ Secreção de PTH - ↑ secundário de iCa
5.	↓ Síntese de PTH - inibição genômica
6.	Regulação positiva de VDR - glândulas paratireoides e outros lugares
7.	Controle do ‘ponto de ajuste’ da glândula paratireoide
8.	Prevenção e reversão da hiperplasia da glândula paratireoide - efeitos anti-proliferativos
9.	↓ Atividade SRAA <ul style="list-style-type: none"> a. ↓ Síntese de renina (gene renina contém elemento de resposta de vitamina D)
10.	↑ FGF-23 → ↓ Secreção de PTH (exceto em DRC avançada)
11.	↓ Mineralização vascular na DRC - indução de ↑ FGF-23 → fosfatúria
12.	Reversão da osteodistrofia renal por ↑ PTH
13.	Efeitos renoprotetores diretos - independente de ↓ PTH <ul style="list-style-type: none"> a. ↓ Lesão podocitária <ul style="list-style-type: none"> i. ↓ Perda, hipertrofia, apoptose ii. Mantém a dinâmica da membrana de poros de fenda
14.	Células mesangiais - integridade preservada, ↓ proliferação <ul style="list-style-type: none"> a. Anti-fibrótico
15.	Efeitos antiproliferativos (independentes do PTH) - ↓ Glomeruloesclerose <ul style="list-style-type: none"> a. ↓ Atividade SRAA <ul style="list-style-type: none"> i. ↓ Síntese de renina (gene da renina contém elemento de resposta de vitamina D) ii. ↓ Geração de angiotensina II → ↓ atividade fibrogênica
16.	Anti-Inflamatório <ul style="list-style-type: none"> a. ↑ Absorção de 25(OH)-vitamina D nos tecidos periféricos b. ↑ Klotho - neutraliza os efeitos danosos da angiotensina II c. ↓ Pressão arterial

Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 138, tradução nossa).

3.1.6 FGF-23 e Klotho

O FGF-23 é uma fosfatonina sintetizada e secretada por osteoblastos e osteócitos, possui uma importante função na regulação do metabolismo de fósforo e da vitamina D. Suas ações envolvem a inibição da reabsorção de fósforo dependente de sódio e a supressão da produção de calcitriol a partir da inibição da atividade 1-alfa-hidroxilase no rim (FINCH *et al.*, 2013). Seu efeito global é a redução do fósforo sérico pelo aumento de sua excreção renal e diminuição da absorção intestinal de fósforo devido à baixa concentração de calcitriol. Diversos tecidos possuem receptores para o FGF-23, mas apenas os rins e as glândulas paratireoides podem responder a ele, já que possuem o receptor de Klotho (GALVÃO *et al.*, 2013).

O Klotho é uma proteína transmembrana que tem a função de co-receptor obrigatório, sua presença é necessária para que o FGF-23 interaja com seu receptor. O rim é a principal fonte de Klotho, encontrado principalmente nos túbulos contorcidos distais, mas também em menor grau nos túbulos contorcidos proximais. Animais com deficiência de Klotho apresentam sinais de deficiência de FGF-23 e alta concentração sérica de calcitriol e fósforo. Acredita-se que o Klotho apresenta efeitos reguladores de fósforo independentes do FGF-23 (GALVÃO *et al.*, 2013).

O estudo de Geddes *et al.* (2013a) demonstrou que o FGF-23 aumenta com o estágio da DRC em felinos e que sua concentração é mais elevada em gatos azotêmicos com hiperfosfatemia, em comparação com gatos normofosfotêmicos, mesmo estando no mesmo estágio da IRIS. Também foi descoberto que o fósforo é um preditor independente da concentração plasmática de FGF-23. Em roedores, já havia sido demonstrado que as concentrações de FGF-23 se elevam em decorrência de um aumento na concentração do fósforo (SAITO *et al.*, 2005) levando-nos a acreditar que o FGF-23, então, age inibindo a reabsorção de fósforo no rim (SHIMADA *et al.*, 2004) ação que era atribuída anteriormente ao PTH (SLATOPOLSKY *et al.*, 1971; BRICKER, 1972).

Em humanos, a TFG é o fator determinante mais importante para aumento do FGF-23, sugerindo-se que o FGF-23 é um marcador da TFG na DRC humana. Todavia, no estudo de Geddes *et al.* (2013a) confirmou-se que as concentrações plasmáticas de creatinina não foram diferentes significativamente ao comparar gatos normo e hiperfosfatêmicos em estágios 2 e 3 da DRC, sendo assim, é improvável que um aumento considerável de FGF-23 nos gatos hiperfosfatêmicos seja atribuível a uma diferença na TFG.

Ainda de acordo com o estudo de Geddes *et al.* (2013a), o calcitriol é um conhecido estimulante da secreção de FGF-23, e o FGF-23 inibe a produção de calcitriol no rim a partir da inibição da 1-alfa-hidroxilase. Como o calcitriol age aumentando as concentrações plasmáticas de cálcio, é sugerido que a relação entre cálcio e FGF-23 pode ser dependente de calcitriol. Porém, o cálcio não foi mensurado neste estudo, ficando não esclarecida a relação entre cálcio e FGF-23.

Em um outro estudo sobre FGF-23 em gatos com DRC realizado por Finch *et al.* (2013), foi descoberto que o FGF-23 está aumentado em gatos geriátricos no estágio precoce não-azotêmico da DRC em comparação aos gatos que continuaram não-azotêmicos. Uma das funções já citadas do FGF-23 é suprimir a atividade da 1-alfa-hidroxilase, o que leva à diminuição da produção de calcitriol no rim. Em humanos, os aumentos no FGF-23 precedem as reduções nas concentrações de calcitriol. Em ratos, após injeção intravenosa de FGF-23, a concentração de calcitriol diminui muito mais rapidamente do que as concentrações de fósforo sérico, o que sugere que o principal papel de FGF-23 pode ser o controle imediato de calcitriol, tendo um efeito secundário mais demorado na regulação de fósforo. Também, concentrações mais baixas de FGF-23 são necessárias para diminuir as concentrações de calcitriol em relação a redução da concentração de fósforo no soro. Portanto, concentrações elevadas de FGF-23 podem contribuir para o desenvolvimento precoce da deficiência de calcitriol.

A conclusão do estudo de Finch *et al.* (2013) foi que as concentrações de FGF-23 aumentam em gatos antes do desenvolvimento de azotemia e que o reconhecimento de uma relação positiva entre o FGF-23 e o PTH sugere uma associação entre o FGF-23 e o HPTS. Além do mais, o FGF-23 parece ser um preditor da mortalidade em pacientes com DRC mais forte do que o fósforo e, como já encontrado no estudo anterior, as concentrações de FGF-23 mostraram ser preditoras da DRC independentemente da concentração sérica de fósforo. Em razão disso, os autores concluíram que o FGF-23 é um teste de triagem mais útil para prever a progressão do HPTS do que a concentração de PTH, cálcio ou fósforo.

A IRIS reconheceu o papel do FGF-23 na regulação fosfórica baseado nos artigos citados acima, validando a medição do FGF-23 em gatos pelo método de ELISA, mesmo não se conhecendo a exatidão completa desse teste. O intervalo de referência utilizado para gatos até o momento é de 56-700 pg/mL, bastante superior ao conhecido em humanos, que é de 8,2-54,3 pg/mL (ELLIOTT, 2015).

3.1.7 VDRA

VDRA significa ativação do receptor de vitamina D e indica os efeitos após a ligação do ligante de um composto natural de vitamina D ou análogo sintético ao VDR. O calcitriol é o metabólito natural da vitamina D que possui a maior afinidade com o VDR. O VDRA pode ser um regulador positivo ou negativo para os processos celulares (GALVÃO *et al.*, 2013).

O calcitriol traz benefícios aos pacientes urêmicos, já que diminui a concentração de PTH e aumenta a sobrevida na DRC. Esse aumento da sobrevida pode ser atribuído aos efeitos benéficos da VDRA intra-renal, da VDRA tecidual extra renal e também graças à síntese e secreção diminuídas da VDRA na glândula paratireoide. Os efeitos antiproteinúricos dos análogos da vitamina D são fundamentais, sabe-se que os podócitos são importantes na função e estrutura glomerular, e que lesões nos podócitos podem levar à glomeruloesclerose e proteinúria. Esses podócitos possuem VDR, sendo fortemente reguláveis positivamente, presume-se que os podócitos são importantes locais renoprotetores para a VDRA (GALVÃO *et al.*, 2013). Em um estudo com ratos, o calcitriol diminuiu a hipertrofia e perda de podócitos (KUHLMANN *et al.*, 2004).

Sabe-se que o SRAA é um importante mediador da lesão renal progressiva na DRC. O calcitriol é um regulador endócrino negativo do SRAA e a VDRA no rim diminui a fibrose renal por meio de interações com o calcitriol que atenuam o SRAA. O calcitriol diminui a produção de angiotensina II, diminuindo as consequências fibrogênicas do SRAA, além de seus outros efeitos renais prejudiciais. Em todas formas de doença renal, pode-se perceber uma reação inflamatória glomerular intersticial ou mesangial com envolvimento de macrófagos e linfócitos. O calcitriol e outros ligantes que fornecem VDRA são capazes de controlar essa inflamação renal, graças às suas ações renoprotetoras mediadas pelo VDR e um controle do seu aparato genético (GALVÃO *et al.*, 2013).

A VDRA também atua em diversos outros tecidos (além do rim, ossos, intestino e glândula paratireoide), o que explica os efeitos benéficos do calcitriol independentes da redução de PTH. Sabe-se que pelo menos 38 tecidos diferentes contêm VDR e seguidamente essas células contêm a enzima 1-alfa-hidroxilase que gera calcitriol localmente. Esses VDR autócrinos/parácrinos são dependentes de uma fonte satisfatória de calcidiol para que o calcitriol possa ser produzido. Mesmo com DRC avançada, é possível manter a produção de calcitriol em tecidos periféricos na presença de um adequado suprimento nutricional de vitamina D, permitindo, assim, a disponibilidade de calcidiol (GALVÃO *et al.*, 2013).

3.2 Manifestações clínicas do HPTS

Usualmente, são encontrados em gatos com HPTS sinais de doença renal, como poliúria, perda de peso, falta de apetite e vômitos (COSTA, 2018).

A osteodistrofia renal é uma consequência da elevação crônica de PTH, é bastante associada ao HPTS em humanos, entretanto, em gatos, é raro de ocorrer, tendo pouca relevância clínica. A mineralização de vasos e tecidos também pode ocorrer no HPTS em decorrência de elevadas concentrações séricas de cálcio. A calcificação cardiovascular pode levar à hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar e a um maior risco de complicações cardiovasculares, no entanto, a importância e prevalência em felinos ainda não é conhecida (FOSTER, 2016).

Consequências clínicas não-esqueléticas do HPTS podem incluir embotamento mental e letargia, fraqueza, anorexia e um aumento na incidência de infecções devido à imunodeficiência. O HPTS pode estar associado a um aumento significativo das glândulas paratireoides, o que possui relevância clínica em gatos, já que frequentemente apresentam hipertireoidismo coincidente. Elliott e Barber (1998) encontraram 11 de 80 gatos com DRC espontânea com glândulas paratireoides palpáveis como massas paratraqueais. Deve-se ter cuidado ao realizar o diagnóstico, já que tanto o hiperparatireoidismo como o hipertireoidismo podem levar à palpação de massas paratraqueais (POLZIN, 2011a).

3.3 Diagnóstico do HPTS

Para diagnosticar o HPTS, inicialmente leva-se em consideração os sinais e a história do paciente, elevação na concentração de PTH em gatos com DRC e as concentrações de cálcio e fósforo. O fósforo geralmente se encontra acima do intervalo de referência, já o iCa normalmente está baixo e o tCa sérico dentro do intervalo de referência. No caso de o tCa estar elevado, deve-se pensar em hiperparatireoidismo terciário (COSTA, 2018).

A mensuração da 25-hidroxivitamina D e a ultrassonografia cervical podem auxiliar ainda mais no diagnóstico, caso haja a possibilidade de realização. A 25-hidroxivitamina D é a medida de preferência para se avaliar o *status* nutricional da vitamina D, uma baixa concentração da mesma pode ocorrer na DRC porque as proteínas de ligação da 25-hidroxivitamina D e vitamina D são filtradas e não são adequadamente reabsorvidas nos túbulos renais proximais. A anorexia pode levar a uma baixa ingestão de vitamina D. A ultrassonografia

cervical pode ser útil ao revelar múltiplos aumentos das glândulas paratireoides (COSTA, 2018).

Como os níveis de cálcio e fósforo podem ser variáveis durante a DRC, é importante o diagnóstico diferencial com outras doenças que também causem alterações nos mesmos, avaliando em conjunto o PTH e a imagem da glândula paratireoide (Tabela 6).

Tabela 6 – Alterações bioquímicas esperadas com várias causas de hipercalcemia

Doença	tCa	iCa	Fósforo	PTH	Imagem da glândula paratireoide
Hiperparatireoidismo primário	↑	N ou ↑	N ou ↓	↑ ou metade superior do intervalo de referência	↑ uma glândula tipicamente
Hipercalcemia de malignidade	↑	↑	N ou ↓	↓ ou metade inferior do intervalo de referência	N ou ↓
DRC	↓, N, ↑	↓, N, ↑	↑ ou N	↑	↑ múltiplas glândulas
Hipercalcemia idiopática	↑	↑	N	N ou ↓	N ou ↓
Toxicidade aguda da vitamina D	↑↑	↑↑	↑↑	↓	N
Hiperparatireoidismo secundário nutricional	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↑	N ou ↑
Hipoadrenocorticismo	↑	N ou ↑	↑	N ou ↓	N

As setas indicam o grau de aumento ou diminuição no parâmetro. Uma seta representa uma mudança leve, duas setas representam um desvio moderado do normal (N).

Fonte: Parker, Gilor e Chew (2015, p. 431, tradução nossa).

3.4 Tratamento do HPTS

O ponto chave no tratamento do HPTS é o controle dos níveis séricos de fósforo, que podem ser reduzidos pelo controle da ingestão ou absorção fosfórica. O objetivo da regulação fosfórica é alcançar uma concentração menor que 4,5 mg/dL no estágio 2 da IRIS, menor que 5,0 mg/dL no estágio 3 e menor que 6,0 mg/dL no estágio 4. Deve-se iniciar uma dieta com

baixo fósforo e/ou administrar quelantes de fósforo. Como supõe-se que com a diminuição de fósforo ocorre a diminuição de PTH, a mensuração da concentração sérica de fósforo é importante para estimar a diminuição da produção de PTH (COSTA, 2018).

Em um estudo prospectivo com gatos com DRC de ocorrência natural, realizado por Elliott *et al.* (2000), no qual os pacientes foram alimentados com dieta renal reduzida em fósforo e, se percebido necessidade (no caso de não redução ou redução pouco significativa dos níveis de PTH e fósforo), adicionado quelante de fósforo, foi observado que esses gatos sobreviveram mais tempo ao serem comparados com gatos que não receberam a dieta nem quelantes de fósforo (633 *versus* 264 dias). Os resultados desse estudo sugerem que as dietas formuladas para atender as necessidades dos gatos com DRC, juntamente com quelantes de fósforo, quando necessário, controlam a hiperfosfatemia e o HPTS, estando associadas a um aumento do tempo de sobrevida.

Um outro estudo prospectivo realizado em gatos com DRC de ocorrência natural, realizado por Barber *et al.* (1999), também avaliou os efeitos de uma dieta renal restrita em fósforo com uso de quelante de fósforo, caso necessário, mas com o objetivo de avaliar as concentrações plasmáticas de fósforo e PTH. O estudo conclui que a dieta restrita em fósforo reduz o HPTS, diminuindo também as concentrações de PTH. Nesse estudo, a queda de PTH foi relacionada apenas à redução do fósforo, pois o calcitriol mensurado não se modificou ao longo de quatro a sete semanas. Geddes, Elliott e Syme (2013) descobriram que a dieta renal reduzida em fósforo também está associada a reduções nas concentrações plasmáticas de FGF-23 em gatos hiper e normofosfatêmicos com DRC azotêmica estável.

Segundo Costa (2018), as opções de quelantes de fósforo para o tratamento do HPTS são: hidróxido de alumínio (30-100 mg/kg por via oral a cada 24 horas, dividido e administrado em cada refeição); acetato de cálcio (60-90 mg/kg por via oral a cada 24 horas, dividido e administrado em cada refeição); e quitosana com carbonato de cálcio (200 mg/kg por via oral, misturado com as refeições).

A restrição de fósforo, tanto com o uso da dieta como com quelantes intestinais de fósforo, é capaz de reverter o HPTS, contanto que os rins sejam capazes de converter a vitamina D inativa em vitamina D ativa, conservando a homeostase do cálcio. De outro modo, a suplementação de compostos ativados de vitamina D é necessária (GALVÃO *et al.*, 2013). Conforme um estudo realizado por Barber e Elliott (1998) os gatos com HPTS tendem a manter a concentração normal de iCa e a concentração de calcitriol até a DRC se encontrar em fase terminal (80% do tempo).

A redução da ingestão de fósforo na dieta proporcional à queda na TFG é capaz de manter o fósforo sérico dentro da faixa de referência sem causar aumento do PTH, entretanto, isso pode ser difícil de se alcançar no ambiente clínico. Dietas extremamente reduzidas em fósforo podem não ser palatáveis para os gatos, já que não se consegue baixar o fósforo sem também reduzir a proteína. O uso de dietas moderadamente restritas em fósforo pode proporcionar um controle satisfatório de fósforo durante estágios iniciais da DRC, no entanto, a medida que a DRC avança, a dieta sozinha não é capaz de manter uma concentração sérica de fósforo adequada, levando a aumentos acima do intervalo de referência ou se mantendo na metade superior do intervalo de referência (KIDDER; CHEW, 2009).

O calcitriol também tem sido utilizado na tentativa de reduzir as concentrações de PTH, prevenindo a hiperplasia da glândula paratireoide e inibindo a transcrição do RNAm do PTH (PARKER; GILOR; CHEW, 2015) e, atualmente, se sabe de outros benefícios relacionados ao seu uso. O tratamento com calcitriol será discutido a seguir.

Existe, também, a opção de tratamento do HPTS com os chamados análogos do calcitriol “não calcicêmicos”. O desenvolvimento desses agentes se deu para substituírem o uso do calcitriol na tentativa de evitar o desenvolvimento de hipercalcemia. Entretanto, seu uso foi mais interessante quando se fazia o uso apenas de quelantes de fósforo que continham cálcio, atualmente temos opções como o hidróxido de alumínio, que não traz riscos de hipercalcemia. Esses análogos são catabolizados muito mais rapidamente que o calcitriol e apresentam uma meia-vida muito curta no sangue. Um ponto negativo é que os análogos do calcitriol não se ligam tão bem ao VDR, sendo necessárias grandes doses para suprimir efetivamente o PTH e, em consequência, essas grandes doses acabam induzindo sua própria destruição, bem como do catabolismo do calcitriol nativo. Outro inconveniente de seu uso é seu valor, bem mais oneroso que o calcitriol, limitando sua utilização na veterinária (GALVÃO *et al.*, 2013).

Segundo Chew e Nagode (2017), o calcitriol é a forma mais potente da vitamina D ativa, permitindo seu uso em baixas doses e, também, constitui a forma mais rápida de vitamina D disponível. Essas características contribuem para uma alta margem de segurança na prática veterinária. Bem como, de acordo com Galvão *et al.* (2013), quando corretamente manipulado e empregado, o calcitriol ainda é o hormônio padrão-ouro para a terapia de reposição com metabólitos ativados de vitamina D no HPTS, sem contar que seu valor é mais acessível aos proprietários.

4 TRATAMENTO COM CALCITRIOL

O calcitriol, fisiologicamente, é produzido pela conversão da 25 hidroxivitamina D, através da enzima 1-alfa-hidroxilase, à forma ativa da vitamina D₃, 1,25 dihidroxivitamina D₃ (calcitriol), que é encontrado nas células tubulares renais. A quantidade e a atividade da 1-alfa-hidroxilase são reguladas no rim, sendo o número e a atividade das moléculas da enzima aumentadas pelo PTH, sua formação e atividade inibidas genomicamente pelo fósforo, sua síntese sendo reprimida pelo próprio calcitriol e há uma relação inversa entre a ingestão de cálcio dietético e sua atividade (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Como principais efeitos do calcitriol encontramos o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo; reabsorção óssea mediada por PTH; controle da retroalimentação negativa da síntese de PTH pelas glândulas paratireoides; e o aumento da reabsorção tubular renal de cálcio e fósforo (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). Ao sabermos de todos efeitos de homeostase renal desempenhados pelo calcitriol, é fácil associarmos seu uso a um benefício no controle do HPTS e, por consequência, na DRC.

Tradicionalmente, o objetivo do tratamento com baixas doses de calcitriol na DRC é proporcionar a supressão adequada do PTH sem induzir uma hipercalcemia ionizada. Atualmente, acredita-se que a VDRA após a suplementação exógena de calcitriol também forneça benefícios aos tecidos renais e periféricos em gatos com DRC (GALVÃO; CHEW, 2018).

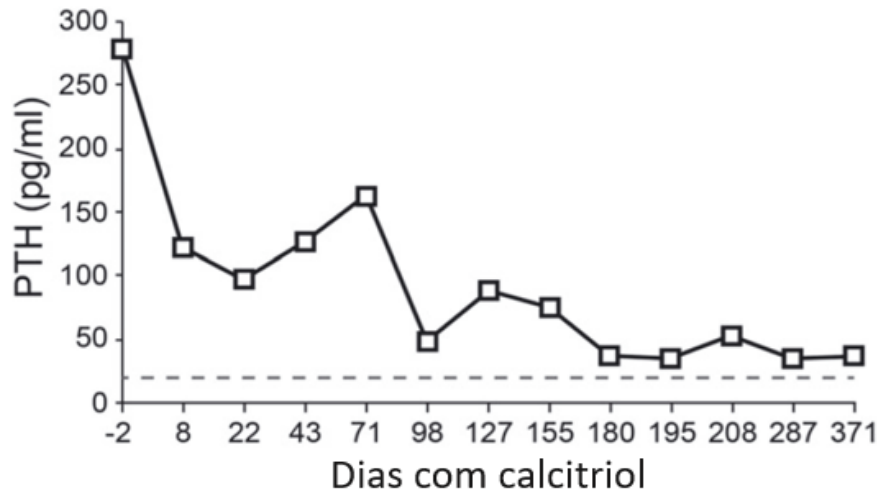
O uso do calcitriol no tratamento do HPTS já vem sendo estudado em animais há vários anos, entretanto, até muito recentemente, seu uso não era comprovadamente recomendado em felinos. Um estudo realizado por Nagode, Chew e Podell (1996), relatou diversos efeitos positivos do uso do calcitriol. Esse estudo avaliou 1360 gatos urêmicos com níveis controlados de fósforo. Como resultado desse estudo, por meio de relatos sobre a condição do paciente após a terapia com calcitriol, foi descoberto que os pacientes pareciam mais alertas e interativos com os proprietários, teriam uma melhora no apetite, estariam mais ativos fisicamente do que antes e também pareciam ter uma maior longevidade. Foi descrito pelos autores que a administração exógena de calcitriol suplementar permitia que as concentrações de calcitriol na corrente sanguínea permanecessem normais sem as consequências tóxicas da secreção de PTH excessiva. No entanto, não foi descoberto nesse estudo a capacidade do calcitriol em retardar a progressão de lesões renais e a perda da função renal excretora, também foi salientada a

importância em serem pesquisados os efeitos benéficos do calcitriol em outros órgãos afetados pelo excesso de PTH durante a uremia.

Em 2006, um estudo realizado por Hostutler *et al.*, avaliou o efeito do calcitriol em dez gatos com função renal normal e dez gatos com DRC. Para essa pesquisa foi utilizada a administração diária de calcitriol na dosagem de 2,5 ng/kg por 14 dias e, depois de um período de *washout* de sete dias, feita uma administração intermitente de calcitriol a cada três dias e meio na dosagem de 8,75 ng/kg. Como resultado desse estudo, não foram encontrados efeitos significativos nas concentrações plasmáticas de PTH, concentrações séricas de calcitriol ou concentrações séricas de iCa, tanto na dosagem diária como na intermitente, nem nos gatos com função renal normal, nem nos com DRC. Esse estudo trouxe grandes dúvidas em relação à efetividade do calcitriol em gatos com DRC, entretanto, o número de animais foi pequeno, assim como o tempo de utilização do calcitriol. Um outro estudo, realizado por Polzin (2006 *apud* POLZIN, 2011b)¹, também avaliando gatos com DRC, não demonstrou benefícios do tratamento com o calcitriol em relação ao placebo. Esse estudo teve duração de 12 meses. A DRC em gatos progride muito mais lentamente do que em cães, de modo que 12 meses provavelmente não foi um tempo suficiente para mostrar um benefício do tratamento em gatos com DRC (GALVÃO; CHEW, 2018). A Figura 9 mostra a sequência temporal da supressão de PTH em um gato com DRC tratado com calcitriol oral. Nesse ensaio, o PTH em gatos saudáveis seria próximo de 20 pg/mL. Pode-se observar um declínio gradual na circulação de PTH ao longo dos meses. Foram necessários cerca de quatro meses de tratamento para o PTH atingir a concentração alvo (GALVÃO *et al.*, 2013).

¹ Citado pelo autor como dados não publicados

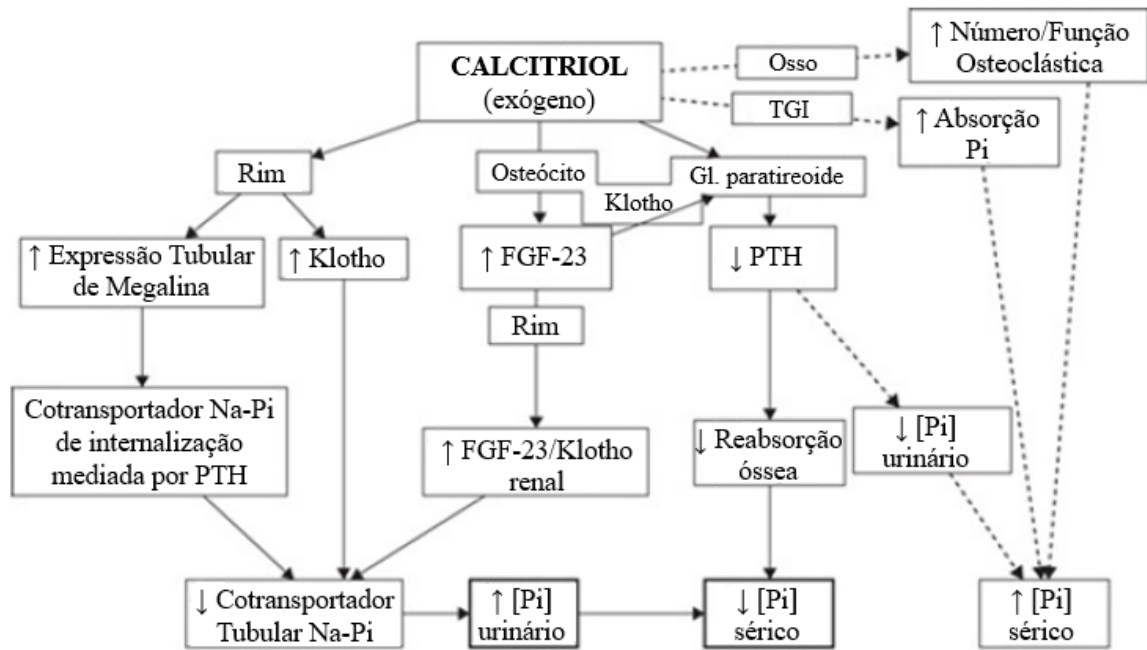
Figura 9 – Sequência temporal para a supressão de PTH em um gato com DRC tratado com calcitriol na dose de 2,5 ng/kg uma vez ao dia



Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 152, tradução nossa).

Os efeitos benéficos da administração exógena de calcitriol na DRC se devem às ações exercidas por ele após sua ligação ao VDR, que compreendem a inibição genômica de síntese do PTH como mecanismo mais compreendido. Possui efeitos na prevenção do desenvolvimento do HPTS e da hiperplasia das glândulas paratireoides nos gatos doentes renais que possuem a concentração sérica do PTH ainda no intervalo de referência. Os benefícios do tratamento com calcitriol são atribuídos especialmente à diminuição da síntese e secreção de PTH. Atualmente, sabe-se que a VDRA com calcitriol é necessária para suprimir mais satisfatoriamente a síntese de PTH. Já que a expressão do VDR é negativamente regulada na DRC, são necessárias maiores concentrações de calcitriol para manter a expressão do VDR nesses tecidos. A ligação do calcitriol ao VDR leva a uma menor fibrose e inflamação renal. A Figura 10 demonstra os efeitos benéficos do calcitriol exógeno, com ênfase nas concentrações fosfóricas (GALVÃO; CHEW, 2018).

Figura 10 – Efeitos múltiplos do calcitriol exógeno no fósforo circulante durante a DRC



Fonte: Galvão e Chew (2018, p. 963, tradução nossa).

4.1 Quando iniciar o tratamento com calcitriol

Antes do início do tratamento com calcitriol, para maior segurança do paciente, é fundamental a normalização do fósforo sérico devido à ação do calcitriol em melhorar a absorção intestinal de cálcio e fósforo. O objetivo mínimo é alcançar uma concentração fosfórica menor que 6,0 mg/dL, embora seja ideal uma concentração de fósforo abaixo de 4,5 mg/dL para o manejo da DRC (GALVÃO; CHEW, 2018). Segundo Chew, DiBartola e Shenck (2011), o calcitriol exerce um *feedback* negativo mais apropriado sobre as glândulas paratireóides quando a concentração sérica de fósforo está abaixo de 6,0 mg/dL. Para melhora dessa redução fosfórica, pode ser feito o uso da restrição dietética e quelantes de fósforo. Galvão e Chew (2018) recomendam inicialmente o uso da restrição dietética de fósforo sem restringir excessivamente a proteína, mesmo para aqueles pacientes que apresentam fósforo na metade superior do intervalo de referência de adultos. Porém, quando a DRC progride, apenas a dieta se torna ineficaz, sendo então necessário a adição de quelantes intestinais de fósforo ao alimento. Os quelantes de fósforo a base de cálcio são evitados, com exceção de pacientes hipocalcêmicos, em virtude de preocupações com o desenvolvimento de hipercalcemia e calcificação dos tecidos moles. São recomendados sais de alumínio, lantânio ou sevelâmero, contudo, o sevelâmero demonstrou interferir na absorção do calcitriol administrado por via oral,

diminuindo sua eficácia, sendo assim menos desejável seu uso durante o tratamento com calcitriol. Todas as recomendações para o tratamento com o calcitriol estão descritas na Tabela 7 (GALVÃO *et al.*, 2013).

Tabela 7 – Recomendações para a terapia com calcitriol

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPIA COM CALCITRIOL
1. Obter o controle do fósforo sérico (nível ideal: 4,5 a 5,5 mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> a. Dieta pobre em fósforo b. Quelantes de fósforo (dar com a alimentação, divididos em 2 a 3 vezes ao dia) <ul style="list-style-type: none"> i. Hidróxido de alumínio – até 100 mg/kg/dia ii. Carbonato de lantânio – 12,5-25 mg/kg/dia iii. Cloridrato de sevelâmero – 100-60 mg/kg/dia iv. Evitar quelantes de fósforo contendo cálcio
2. Após duas semanas ou mais de controle do fósforo, solicitar a dosagem do PTH sérico e avaliar o HPTS
3. Administração de calcitriol (dosagem diária – normofosfatêmico e normocalcêmico) <ul style="list-style-type: none"> a. Começar em 2,5 a 3,5 ng/kg/dia longe das refeições e verificar o iCa 10 dias depois b. Checar novamente o nível de PTH em quatro semanas c. Aumentar a dose de calcitriol em 1 ng/kg/dia até a concentração sérica de PTH ser controlada (dentro da faixa normal) ou ocorrer hipercalcemia ionizada d. Voltar a verificar o cálcio ionizado 10 dias após o aumento da dose e então uma vez por mês e. Verificar novamente concentração sérica de PTH a cada quatro semanas até que o controle do PTH seja atingido, e então a cada três meses ou quando a azotemia se agravar
4. Administração de calcitriol (dosagem intermitente) <ul style="list-style-type: none"> a. Usar uma dose de 3,5 vezes a dose diária (tipicamente 9 ng/kg administrada por via oral a cada 3,5 dias) b. Estômago vazio 4 horas antes e 2 horas depois para evitar hipercalcemia

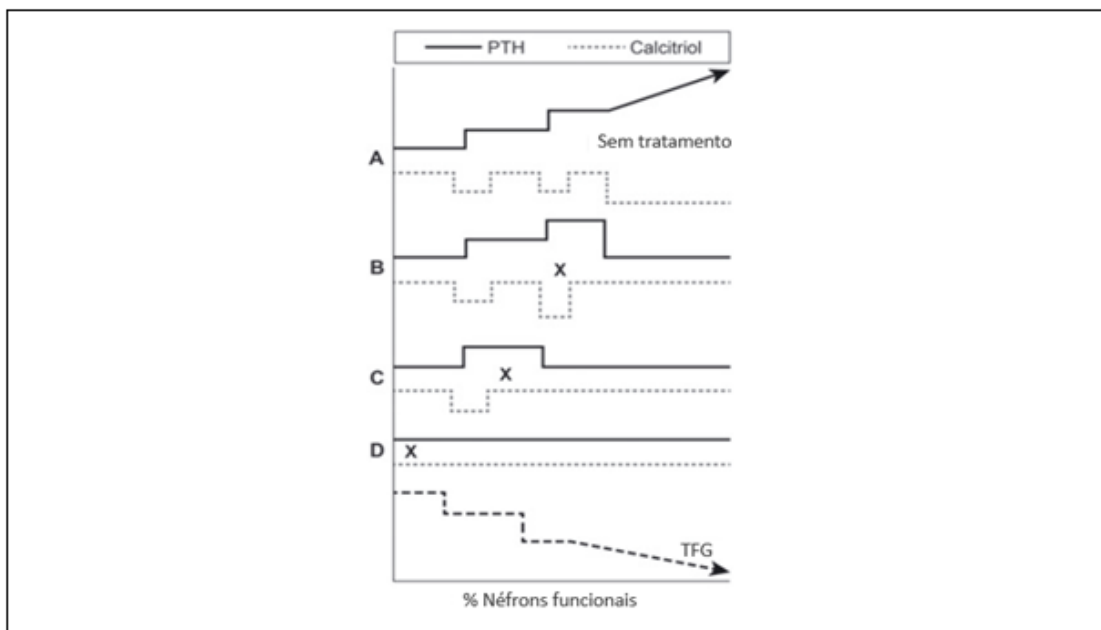
Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 152, tradução nossa).

Os efeitos renoprotetores e de diminuição do PTH são mais vantajosos quando iniciamos a terapia com calcitriol anteriormente aos estágios avançados da DRC. Na medicina humana, se existem evidências contínuas de perda progressiva da massa renal, como perda da

concentração de urina, aumento da creatinina progressivamente dentro do intervalo de referência e imagem renal anormal, deve-se já iniciar a administração de calcitriol. Na veterinária, o tratamento com calcitriol tem sido iniciado, predominantemente, em gatos com DRC já nitidamente azotêmicos (do estágio 2 avançado até o estágio 4) (GALVÃO; CHEW, 2018).

Na Figura 11 estão ilustrados os diferentes momentos em que o tratamento da DRC com calcitriol pode ser considerado e as respostas esperadas da concentração de PTH. Na letra “A” não há suplementação de calcitriol, que é normalizado às custas do PTH elevado. Na letra “B” o calcitriol é administrado inicialmente no momento “X” com um atraso suficiente na DRC, o calcitriol encontra-se diminuído e o PTH aumentado, após o uso de calcitriol exógeno há restauração de ambos para a normalidade. Na letra “C” é iniciado o tratamento com calcitriol em uma fase inicial, onde ainda há normalidade nas concentrações de calcitriol, em consequência do aumento do PTH, a suplementação de calcitriol exógeno mantém as concentrações normais de calcitriol enquanto diminui o PTH. Por fim, na letra “D” o uso de calcitriol exógeno é iniciado precocemente no processo de perda progressiva de néfrons, antes mesmo do aumento do PTH ou diminuição do calcitriol, essa seria a indicação de uso de forma preventiva (GALVÃO *et al.*, 2013).

Figura 11 – Diferentes estágios da DRC em que o tratamento com calcitriol pode ser considerado



Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 151, tradução nossa).

O ideal seria fazer a mensuração do PTH juntamente com o iCa antes do início do tratamento e, então, periodicamente durante o uso do calcitriol, sendo possível, assim, avaliar a eficácia no controle do PTH. Como nem todos proprietários têm condições para frequentes monitoramentos de PTH e iCa, é possível a prescrição de protocolos de dosagens diárias e intermitentes sem a medição de PTH, contanto que o cálcio e fósforo circulantes não se elevem excessivamente durante o tratamento (GALVÃO; CHEW, 2018).

4.2 Estratégias de tratamento com calcitriol

O calcitriol não é produzido comercialmente em concentrações adequadamente baixas para uso em gatos. A formulação humana (Rocaltrol®) fornece 0,25 ou 0,50 µg (250 ou 500 ng) em cada cápsula e a solução pediátrica fornece 1µg/mL (1000 ng/mL). Para gatos, no protocolo de dose intermitente, que será explicado a seguir, é utilizado 9-12 ng/kg duas vezes na semana, considerando um paciente de 4 kg, a dose total seria de 36-48 ng, pensando em utilizar a solução pediátrica esse valor seria fornecido em 0,036 a 0,048 mL. É impossível fazer uma dosagem direta precisa de doses tão pequenas como essas, assim sendo, o uso de produtos manipulados em farmácias é imprescindível. A preparação, então, é feita em farmácias com experiência nesse tipo de diluição em óleo farmacêutico e utilizando conservantes adequados. Eventualmente podem ocorrer erros de reformulação, os quais são capazes de tornar a preparação menos eficaz, inútil ou até mesmo tóxica (hipercalcemia) (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

4.2.1 Dosagem diária

A terapia com suplementação diária de calcitriol foi a primeira a ser planejada para pacientes veterinários, contanto que o fósforo sérico se mantenha dentro do intervalo de referência (abaixo de 6 mg/dL) e que a concentração sérica de iCa não ultrapasse o limite superior de referência. É esperado que a maioria dos gatos com DRC precoce, com creatinina entre 2,0 e 2,5 mg/dL, tenham o HPTS revertido ou evitado ao receberem doses de calcitriol de 2,5 e 3,5 ng/kg/dia. Raramente, são prescritas doses abaixo de 2,5 ng/kg, e, ocasionalmente, uma dose elevada como 6 ng/kg/dia é prescrita se, porventura, doses mais baixas não conseguirem baixar o PTH. Após o uso da dose inicial durante dois meses, é necessária a

verificação da concentração sérica de PTH para determinar se será preciso um aumento sequencial na dosagem de calcitriol (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

4.2.2 Dosagem intermitente

O método de dosagem intermitente de calcitriol foi desenvolvido originalmente para ser seguro nos pacientes que desenvolverem hipercalcemia ao serem tratados com calcitriol diariamente. Atualmente é o método preferido em comparação à dosagem diária, especialmente se tratando de gatos, pois traz menos estresse ao paciente por ser administrado apenas duas vezes na semana. A administração intermitente consiste em usar o calcitriol a cada 3,5 dias (duas vezes na semana) com uma dose que é 3,5 vezes a dose diária de 2,5 ng/kg, resultando no total de nanogramas de calcitriol por semana que o método anterior. Além da vantagem de causar menor estresse aos felinos, esse método permite que uma menor porcentagem de células epiteliais intestinais se torne programada para absorção de cálcio, enquanto ainda é capaz de diminuir a síntese de PTH (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

A recomendação preferível e mais atual de tratamento com calcitriol é, portanto, a administração da dosagem intermitente de 9-12 ng/kg duas vezes na semana, conforme descrito por Galvão e Chew (2018), que acreditam que esse método também propicie a ativação apropriada de VDR em vários tecidos, incluindo o rim.

Os protocolos de dosagem intermitente podem ser utilizados já como terapia inicial no lugar do calcitriol diário se os proprietários conseguirem garantir o intervalo da dosagem a cada 3,5 dias com segurança. As células da glândula paratireoide, ao receberem o calcitriol exógeno, conseguem controlar as concentrações de PTH circulante durante quatro dias, sendo provável que outras células alvo de replicação lenta também respondam assim, de forma que a dosagem de calcitriol a cada 3,5 dias de 3,5 vezes a dose diária permita uma ação efetiva do fármaco nessas células (GALVÃO *et al.*, 2013).

4.2.3 Dosagem de pulso

O método da dosagem de pulso é empregado no HPTS avançado, quando os níveis de PTH estão 10 ou mais vezes o normal. Pode ser adotado como tratamento inicial ou, mais comumente, em casos que o paciente não diminui devidamente o PTH após o uso do protocolo de dosagem diária ou intermitente de calcitriol. Esse método exige repetidas medições e

avaliações das concentrações de PTH e iCa para ajustar sua dosagem. A justificativa para o uso da dosagem de pulso é permitir doses muito mais elevadas de calcitriol e atingir a concentração máxima de calcitriol no sangue, regulando positivamente o número de receptores de calcitriol nas células da glândula paratireoide, sem provocar hipercalcemia, a qual seria observada com doses diárias de alto nível. Nesse método, o calcitriol é administrado duas vezes na semana durante a noite com o estômago vazio (na intenção do TGI absorver o mínimo de cálcio) para minimizar a absorção de cálcio. A dose inicial utilizada é de 20 ng/kg por via oral duas vezes na semana (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

O cálcio sérico deve ser mensurado um e dois dias após a terceira dose, a fim de avaliar o potencial para o desenvolvimento de hipercalcemia. Preferencialmente, a mensuração deve ser de iCa, todavia, o tCa pode ser avaliado e utilizado em comparação com o tCa sérico mensurado antes do início da terapia com calcitriol. O PTH deve ser avaliado novamente após um mês do início do tratamento e, se não for significativamente suprimido, é possível incrementar a dose de calcitriol com um aumento de 5,0 ng/kg, sendo necessário novamente avaliar o potencial para o desenvolvimento de hipercalcemia (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

Uma vez que o PTH diminua para perto do intervalo de referência normal, e assim se mantiver por pelo menos dois a três meses, considera-se que as glândulas paratireoides hiperplásicas regrediram, podendo substituir a dosagem de pulso pela dosagem diária ou intermitente de calcitriol (GALVÃO *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2018).

4.3 Monitorização do paciente tratado com calcitriol

As medições de cálcio e fósforo circulantes são muito relevantes em um paciente tratado com calcitriol a fim de detectar precocemente um possível desenvolvimento de hipercalcemia ou hiperfosfatemia. Como já esclarecido anteriormente, o ideal para uma mensuração precisa do cálcio é realizar a avaliação do iCa. Efeitos deletérios da hipercalcemia ocorrem em gatos com DRC apenas se associados a aumentos na concentração sérica de iCa (GALVÃO; CHEW, 2018). Mudanças na magnitude da concentração sérica de proteína, capacidade e afinidade de proteína individual, pH sérico e cálcio complexado interagem na determinação da concentração de iCa, independentemente da concentração de tCa (GALVÃO *et al.*, 2013).

A medição do Pi sérico geralmente é possível de ser feita em laboratórios clínicos. O Pi sérico normal para gatos que já terminaram seu crescimento ósseo varia de 3 a 5,5 mg/dL. As

amostras de sangue devem ser coletadas em jejum, dado que uma refeição com carboidrato ou infusão de dextrose pode reduzir o Pi sérico e a ingestão de proteína aumentar (GALVÃO *et al.*, 2013).

Galvão e Chew (2018) recomendam manter o produto cálcio x fósforo abaixo de 60 mg/dL, em virtude de aumentos nesse produto serem geralmente em decorrência de um aumento na concentração sérica de fósforo atribuída à perda adicional da função excretora renal ou à ingestão de uma dieta muito rica em fósforo. No caso de a concentração sérica de fósforo ultrapassar os 6,0 mg/dL, é preciso aumentar a restrição do mesmo na dieta ou aumentar a dose de quelante de fósforo.

Em uma situação ideal, as concentrações séricas de PTH e iCa devem ser medidas em um, três e seis meses de tratamento com calcitriol, assim poderíamos assegurar que os níveis de PTH que se encontravam altos foram suprimidos, ou então, que o PTH não tenha se elevado dentro do próprio intervalo de referência. Novamente de forma ideal, a concentração de PTH, com o uso do calcitriol exógeno, deve ser reduzida para levemente acima ou para dentro do intervalo de referência. A melhor interpretação do PTH é avaliada com a mensuração em conjunto do iCa (GALVÃO; CHEW, 2018).

Se houver a possibilidade, pode ser proveitosa a mensuração das concentrações de calcitriol e calcidiol nesses pacientes. Para isso, seria ideal possuir seus valores iniciais ao tratamento para comparação. Com esses valores torna-se possível uma avaliação precisa do estado do calcitriol durante o tratamento. Valores de FGF-23 podem se tornar, no futuro, além de uma forma de diagnóstico precoce de DRC, oportunos para a monitoração da terapia com calcitriol. Mais estudos são necessários para seu uso na rotina (GALVÃO *et al.*, 2013).

4.4 Cuidados no tratamento com calcitriol

A principal preocupação na utilização do calcitriol é em relação ao desenvolvimento de hipercalcemia. A terapia recomendada, descrita anteriormente, na qual se faz o uso oral de baixas doses de calcitriol, é bastante segura, sendo pouco comum a ocorrência de hipercalcemia. Eventualmente, é possível o desenvolvimento de hipercalcemia, quando o calcitriol for administrado em doses elevadas ou, no caso de o paciente em particular ser sensível a baixas doses de calcitriol (GALVÃO; CHEW, 2018). A terapia deve ser diminuída ou descontinuada se o produto de solubilidade cálcio x fósforo for maior que 60 a 70 mg/dL, em decorrência do risco de mineralização dos tecidos moles (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). A

monitorização do iCa é fundamental. O calcitriol não deve ser administrado juntamente com as refeições, uma vez que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo. No caso de haver a necessidade de aumentar a dose de calcitriol, deve-se aumentar no máximo 5,0 ng/kg em 24 horas (FOSTER, 2016).

Se a causa da hipercalcemia for o tratamento com calcitriol em excesso, após a descontinuação do calcitriol a concentração sérica total e ionizada do cálcio diminuirá durante a semana, em razão da curta meia-vida do calcitriol no sangue (quatro a seis horas) e sua meia-vida biológica de dois a quatro dias. Após essa descontinuação do tratamento, são prescritas doses mais baixas, ou, então, a terapia de dosagem intermitente, quando a causa da hipercalcemia for a dosagem diária. É importante a reavaliação da história do paciente para assegurar que não esteja sendo administrado algum quelante de fósforo intestinal contendo cálcio, em especial o carbonato de cálcio. Se, porventura, a hipercalcemia ionizada persistir após a descontinuação da terapia com calcitriol e dos medicamentos contendo cálcio, deve-se analisar outras possíveis causas para o desenvolvimento dessa hipercalcemia, como hipercalcemia idiopática ou hipercalcemia associada à malignidade (GALVÃO; CHEW, 2018).

Na hipótese de medicar um paciente por algum período de tempo com uma dose excessiva de calcitriol antes da detecção dessa sobredosagem, não se deve descontinuar abruptamente o tratamento, nem começar a administrar diretamente a nova dosagem, pois essa sobredosagem causa indução da síntese da primeira enzima da via de desintoxicação do calcitriol, de maneira que, com altos níveis dessa enzima continuando presentes, um súbito retorno à dose correta pode acarretar em um metabolismo excessivamente rápido do calcitriol. Por efeito disso, a quantidade que restou de calcitriol disponível de cada dose será diminuída, o que resultará em uma deficiência relativa de calcitriol. Reduzir gradativamente a sobredose até a dose adequada melhora a super-indução dessa enzima, permitindo-a tempo para diminuir às concentrações normais e, por conseguinte, sua atividade normal (CHEW; NAGODE, 2017).

Existem casos em que o paciente é sensível às doses recomendadas comumente. Nesses casos, pode-se administrar o calcitriol durante a noite com o estômago vazio, limitando a absorção de cálcio do lúmen intestinal no momento que o calcitriol exógeno ativa os enterócitos para a absorção de cálcio, minimizando, assim, a ocorrência de hipercalcemia (GALVÃO; CHEW, 2018).

Os cuidados na terapia do calcitriol, além da prevenção de possíveis efeitos adversos, devem existir também em função da sua efetividade no controle do HPTS, na tabela abaixo (Tabela 8) pode-se observar todos fatores envolvidos.

Tabela 8 – Fatores que dificultam o controle adequado do HPTS durante o tratamento com calcitriol

**FATORES QUE DIFICULTAM O CONTROLE ADEQUADO DO HPTS
DURANTE O TRATAMENTO COM CALCITRIOL**

1. ↓ Cálcio ionizado
 - a. O cálcio com seu fator de transcrição associado deve se ligar ao seu local de ligação ao DNA no núcleo da célula da glândula paratireoide para permitir totalmente o efeito silenciador do calcitriol para diminuir a transcrição do RNAm do PTH e, assim, a síntese do PTH
2. ↑ Fósforo
 - a. ↑ Estabilização do RNAm no núcleo da glândula paratireoide favorece a síntese de PTH
 - b. ↓ Cálcio ionizado naqueles com fósforo muito alto
3. Hiperplasia grave da glândula paratireoide
 - a. ↓ Expressão do VDR e diminuição da expressão do receptor extracelular sensível ao cálcio → dinâmica do ‘ponto de ajuste’ alterada
4. Acidose metabólica não controlada
 - a. ↓ Síntese de calcitriol endógeno a partir de 25(OH)-vitamina D
5. ↓ Calcidiol circulante - devido ↑ perda na urina
 - a. Menos substrato para síntese de calcitriol

Fonte: Galvão *et al.* (2013, p. 154, tradução nossa).

5 CONCLUSÕES

A DRC é uma doença multifatorial e com um prognóstico bastante ruim. Infelizmente não há nenhuma estratégia de tratamento que reverta as lesões decorrentes das injúrias causadas aos rins, nem que cesse a sua progressão. Entretanto, cabe aos veterinários usarem todas opções disponíveis para reduzirem a velocidade dessa progressão, aumentando a sobrevida dos pacientes e oferecendo todo suporte necessário para uma melhora na sua qualidade de vida.

Um diagnóstico precoce da DRC é importante para que seja possível iniciar os tratamentos preventivos, como o uso do calcitriol na prevenção do desenvolvimento do HPTS, que é uma complicação bastante comum e que ocorre precocemente no curso da DRC. O calcitriol tem se demonstrado bastante benéfico aos pacientes doentes renais, entretanto, não se pode esperar que seu uso reverta um quadro grave de HPTS e hiperplasia das glândulas paratireoides. Sabe-se que, em felinos, os efeitos do calcitriol são mais demorados do que em caninos e humanos, portanto seu uso deve ser feito com precocidade e paciência, sendo fundamental que o proprietário do felino submetido ao tratamento com calcitriol tenha consciência que seus efeitos não serão imediatos e que não se espera melhora de função renal, apenas prevenção das complicações relacionadas ao HPTS.

Apesar dos efeitos adversos da terapia com calcitriol serem incomuns, é fundamental que todas recomendações de seu uso sejam adequadamente seguidas. Deve-se selecionar o protocolo mais indicado para o paciente em questão, respeitando as doses, momento de administração e intervalos entre as doses. A monitorização constante do paciente é fundamental, tanto para acompanhar um possível desenvolvimento de hipercalcemia, quanto para avaliar se a dose recomendada está sendo eficaz, permitindo alterações do veterinário caso haja necessidade.

A inclusão do tratamento com calcitriol na terapia comumente recomendada aos gatos com DRC parece ser bastante pertinente, todavia, infelizmente, essa opção ainda não está disponível no Brasil. O calcitriol, em doses tão baixas quanto as recomendadas para gatos, deve ser manipulado em farmácias especializadas em fazer essas diluições adequadamente, o que não é a realidade para nossos pacientes veterinários até o momento. Contudo, é valoroso termos o conhecimento de mais essa opção que nos auxilia na melhora da DRC, que é de uma importância tão grande e, também, fomentar o estudo desse medicamento no Brasil, para que um dia possa virar realidade para os pacientes veterinários daqui.

REFERÊNCIAS

- BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 39, n. 3, p. 108-116, Mar. 1998.
- BARBER, P. J. *et al.* Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 40, n. 2, p. 62-70, Feb. 1999.
- BARTGES, J. W; BARSANTI, J. A. Bacterial Urinary Tract Infections in Cats. *In*: KIRK, R, W. (ed.). **Current veterinary therapy**. 13th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 880-882.
- BOYD, L. M. *et al.* Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 5, p. 1111-1117, Sept./Oct. 2008.
- BRICKER, N. S. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 286, n. 20, p. 1093-1099, May. 1972.
- BROWN, S. *et al.* Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 542-558, May./June. 2007.
- BROWN, S. Physiology of the Kidneys. *In*: BARTGES, J; POLZIN, D. J. (ed.). **Nephrology and urology of small animals**. Ames: Wiley-Blackwell, 2011. cap. 2, p. 10-17.
- CANNON, M. Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. **In Practice**, London, v. 38, n. 3, p. 2-9, Nov. 2016.
- CHAKRABARTI, S. *et al.* Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 50, n. 1, p. 147-155, Jan. 2013.
- CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Chronic Renal Failure. *In*: CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SHENCK, P. A. **Canine and feline nephrology and urology**. 2nd ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2011. cap. 5, p. 145-196.
- CHEW, D. J.; NAGODE, L. A. **Calcium, calcitriol and renal hyperparathyroidism**. Davis: Veterinary Information Network, 2017. Disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=3854783> (/doc/?id=3854783). Acesso em: 24 mar. 2019.
- COSTA, F. V. A. Hyperparathyroidism. *In*: NORSWORTHY, G. D. (ed.). **The feline patient**. 5th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2018. cap. 106, p. 299-302.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 32, n. 2, p. 78-85, Feb. 1998.

ELLIOTT, J. *et al.* Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 41, n. 6, p. 235-242, June. 2000.

ELLIOTT, J. **FGF-23**: a new player in the regulation of phosphate (2015). [Indianapolis]: Elis Lilly and Company, 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-regulation-of-phosphate-pdf_220116-final.pdf. Acesso em 19 maio 2019.

FELDMAN, E. C. Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism. *In*: FELDMAN, E. C. *et al.* (ed.). **Canine and feline endocrinology**. 4th ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 15, p. 579-624.

FINCH, N. C. *et al.* Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 227-233, Mar./Apr. 2013.

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

FINCO, D. R. *et al.* Effects of phosphorus/calcium-restricted and phosphorus/calcium-replete 32% protein diets in dogs with chronic renal failure. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 1, p. 157-163, Jan. 1992.

FOSTER, J. D. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 1131-1149, Nov. 2016.

GALVÃO, J. F. B.; CHEW, D. J. Calcitriol in Feline Patients. *In*: NORSWORTHY, G. D. (ed.). **The feline patient**. 5th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2018. cap. 318, p. 962-966.

GALVÃO, J. F. B. *et al.* Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency & Critical Care**, San Antonio, v. 23, n. 2, p. 134-162, Mar./Apr. 2013.

GEDDES, R. F.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 1354-1361, Nov./Dec. 2013.

GEDDES, R. F. *et al.* Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 234-241, Mar./Apr. 2013a.

GEDDES, R. F. *et al.* The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 23, n. 2, p. 122-133, Mar./Apr. 2013b.

GLICK, A. D.; HORN, R.G.; HOLSCHER, M. Characterization of feline glomerulonephritis associated with viral-induced hematopoietic neoplasms. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 92, n. 2, p. 321-332, Aug. 1978.

HALL, J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 6, p. 1676-1683, Nov./Dec. 2014a.

HALL, J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **Veterinary Journal**, London, v. 202, n. 3, p. 588-596, Oct. 2014b.

HOSTUTLER, R. A. *et al.* Comparison of the effects of daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 1307-1313, Nov./Dec. 2006.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **IRIS staging of CKD (modified 2017)**. [Indianapolis]: Elis Lilly and Company, 2017. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf. Acesso em: 20 maio 2019.

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

KIRK, C.A.; JEWELL, D. E.; LOWRY, S. R. Effects of sodium chloride on selected parameters in cats. **Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine**, Trenton, v. 7, n. 4, p. 333-346, Dec. 2006.

KOIZUMI, T. *et al.* Role of dietary phosphorus in the progression of renal failure. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 295, n. 4, p. 917-921, July. 2002.

KORMAN, R. M.; WHITE, J. D. Feline CKD: Current therapies - what is achievable? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 15, n. 1, p. 29-44, Sept. 2013.

KUHLMANN, A. *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, Bethesda, v. 286, n. 3, p. 526-533, Mar. 2004.

LAWLER, D. F. *et al.* The aging feline kidney: a model mortality antagonist? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 8, n. 6, p. 362-371, Dec. 2006.

LITTLE, S. E. Urinary Tract Disorders: The Lower Urinary Tract. *In*: LITTLE, S. E. (ed.). **The cat: clinical medicine and management**. Ottawa: Elsevier Saunders, 2012. cap. 32, p. 935-1013.

LUCKSCHANDER, N. *et al.* Dietary NaCl does not affect blood pressure in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 463-467, July/Aug. 2004.

LUMLERTGUL, D. *et al.* Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. **Kidney International**, New York, v. 29, n. 3, p. 658-666, Mar. 1986.

MCLELAND, S. M. *et al.* Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 3, p. 827-837, May/June. 2014.

NAGODE, L. A.; CHEW, D. J.; PODELL, M. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 26, n. 6, p. 1293-1330, Nov. 1996.

NORSWORTHY, G. D.; RESTINE, L. M. Renal Disease, Chronic. *In*: NORSWORTHY, G. D. (ed.). **The feline patient**. 5th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2018. cap. 193, p. 548-550.

PARKER, V. J.; GILOR, C.; CHEW, D. J. Feline hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 17, n. 5, p. 427-439, May. 2015.

PLANTINGA, E. A. *et al.* Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. **The Veterinary Record**, London, v. 157, n. 7, p. 185-187, Aug. 2005.

POLI, A. *et al.* Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. **Viruses**, Basel, v. 4, n. 9, p. 1372-1389, Sept. 2012.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. *In*: BARTGES, J; POLZIN, D. J. (ed.). **Nephrology and urology of small animals**. Ames: Wiley-Blackwell, 2011a. cap 48, p. 433-471.

POLZIN, D. J. Chronic kidney diseases in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, n. 1, p. 15-30, Jan. 2011b.

REYNOLDS, B. S. *et al.* Effects of dietary salt intake on renal function: a 2-year study in healthy aged cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 3, p. 507-515, May/June. 2013.

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

ROSS, L. A.; FINCO, D. R.; CROWELL, W. A. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 43, n. 6, p. 1023-1026, June. 1982.

ROSS, S. J. *et al.* Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 229, n. 6, p. 949-957, Sept. 2006.

SAITO, H. *et al.* Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 280, n. 4, p. 2543-2549, Jan. 2005.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Calcium: total or ionized? **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 3, p. 497-502, May. 2008.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 74, n. 3, p. 209-213, July. 2010.

SCHENCK, P. A. *et al.* Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. *In*: DIBARTOLA, S. P. (ed.). **Fluid therapy in small animal practice**. 3rd ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2005. cap. 6, p. 122-194.

SCHERK, M. A.; LAFLAMME, D. P. Controversies in veterinary nephrology: renal diets are indicated for cats with international renal interest society chronic kidney disease stages 2 to 4: the con view. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 1067-1094, Nov. 2016.

SHIMADA, T. *et al.* Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 113, n. 4, p. 561-568, Feb. 2004.

SLATOPOLSKY, E. *et al.* On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 50, n. 3, p. 492-499, Mar. 1971.

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

SYME, H. M. *et al.* Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 3, p. 528-535, May/June. 2006.

WHITE, J. D. *et al.* Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 15, n. 6, p. 459-465, June. 2013.

XU, H.; LAFLAMME, D. P.; LONG, G. L. Effects of dietary sodium chloride on health parameters in mature cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 4, p. 435-441, June. 2009.

YU, S.; MORRIS, J. G. The minimum sodium requirement of growing kittens defined on the basis of plasma aldosterone concentration. **The Journal of Nutrition**, v. 127, n. 3, p. 494-501, Mar. 1997.