

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS**

**FATORES DE RISCO PARA O DENSENVOLVIMENTO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM GATOS  
Mariana Mancuso**

**Porto Alegre  
2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS**

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM GATOS**

Autora: Mariana Mancuso

Trabalho apresentado à faculdade de Veterinária  
como requisito parcial para a obtenção do grau de  
Especialista em Clínica Médica de Felinos.

Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa

**Porto Alegre**

**2021**

MARIANA MANCUSO

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA RENAL  
CRÔNICA EM GATOS**

Aprovada em

APROVADA POR:

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é frequentemente observada em gatos de idade média e idosos. Na rotina clínica, é possível observar a alta prevalência de animais diagnosticados com a enfermidade e o quanto esta alteração é significativa na diminuição da qualidade e expectativa de vida dos gatos. Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento e agravamento da doença, por isso é importante compreender quais medidas podem ser tomadas como preventivas para evitar ou diminuir a sua progressão. Fatores individuais e também ambientais são importantes no curso da DRC. Torna-se fundamental a compreensão dos hábitos naturais e fisiologia do gato, para que desta forma, se possa encontrar os fatores predisponentes na situação do felino doméstico atual. Além do estudo contínuo dos fatores de risco, também é de grande importância a educação e conscientização dos tutores quanto as medidas preventivas e também a observação precoce de qualquer sintoma que possa estar associado ao desenvolvimento de doença renal. A observação do comportamento dos animais juntamente com a realização de avaliações periódicas, de acordo com a idade e fatores individuais, além do ambiente onde o animal está inserido devem ser levados em conta pelos médicos veterinários para que assim se possa trabalhar juntamente com os tutores na prevenção ou tratamento da doença renal crônica. O objetivo deste trabalho é elucidar os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da DRC em gatos, como o envelhecimento, uso de nefrotóxicos e as doenças associadas a patologia.

Palavras-chave: Felinos. Idosos. Renal.

## ABSTRACT

*Chronic kidney disease (CKD) is often seen in middle-aged and elderly cats. In clinical routine, it is possible to observe the high prevalence of animals diagnosed with the disease and how much this change is reducing the quality and life expectancy of cats. Several risk factors are associated with the development and worsening of the disease, so it is important to understand which measures can be taken as preventive measures to prevent or slow down its progression. Individual as well as environmental factors are important in the course of CKD. It is essential to understand the natural habits and physiology of the cat, so that in this way, one can find the predisposing factors in the situation of the current domestic feline. In addition to the continuous study of risk factors, education and awareness of tutor regarding preventive measures and early observation of any symptoms that may be associated with the development of kidney disease is also of great importance. The observation of the behavior of animals together with periodic evaluations, according to age and individual factors, in addition to the environment where the animal is inserted, must be taken into account by veterinarians so that they can work together with guardians in the prevention or treatment of chronic kidney disease. The aim of this work is to elucidate the main factors involved in the development of CKD in cats, such as aging, use of nephrotoxics and diseases associated with the pathology.*

*Keywords: Cats. Seniors. Renal.*

## LISTA DE ABREVIACOES

- AINEs Anti-inflamatorios no esteroidais
- CMH Cardiomiopatia hipertrfica
- DM Diabetes Mellitus
- DRC Doença renal crônica
- HAS Hipertensão arterial sistêmica
- IRIS International Renal Interest Society
- LRA Lesão renal aguda
- MEC Matriz extracelular
- PA Pressão arterial
- RBP Protena de ligaoo ao retinol
- SRAA Sistema renina angiotensina aldosterona
- TFG Taxa de filtraoo glomerular

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	10
2.1 ETIOLOGIA.....	10
2.1.1 Anatomia renal.....	10
2.1.2 Fisiopatogenia.....	10
2.2 FATORES DE RISCO.....	12
2.2.1 Envelhecimento.....	12
2.2.2 Doenças associadas.....	14
2.2.2.1 Hipertensão sistêmica.....	14
2.2.2.2 Hipertireoidismo.....	15
2.2.2.3 Obstrução e infecção do trato urinário.....	16
2.2.2.3.1 Cálculos urinários.....	16
2.2.2.3.2 Infecções urinárias.....	16
2.2.2.4 Doenças cardiovasculares.....	17
2.2.2.5 Anemia.....	17
2.2.2.6 Diabetes Mellitus.....	18
2.2.2.7 Doença periodontal.....	18
2.2.3 Fatores ambientais e individuais.....	19
2.2.3.1 Nutrição.....	19
2.2.3.2 Drogas nefrotóxicas e vacinas.....	20
2.2.3.3 Raça e sexo.....	21
<b>3. CONCLUSÕES</b> .....	22
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23

## 1. INTRODUÇÃO

O gato doméstico (*Felis catus domesticus*) é adotado como animal de estimação em milhões de lares e pode ser considerado um dos animais de estimação mais populares em todo o mundo. Gatos foram domesticados há aproximadamente 9.000-10.000 anos atrás, o gato doméstico moderno ainda parece em grande parte semelhante aos seus ancestrais selvagens genomicamente, morfologicamente e comportamentalmente (PLANTINGA; BOSCH; HENDRIKS, 2011). Acredita-se que o gato tenha evoluído como um animal do deserto, por sua habilidade de concentrar bastante a urina (HAMPER et al., 2015), a densidade urinária em gatos adultos saudáveis pode variar de 1.001 a 1.085 (REPPAS, FOSTER, 2016). O estudo de Rishniw e Bicalho (2015) com 1.040 gatos adultos aparentemente saudáveis, mostrou que 88% dos gatos apresentaram densidade urinária  $>1,035$  em uma única urinálise.

Os gatos bebem menos água do que os cães sob as mesmas condições (HAMPER et al., 2015). Até mesmo os animais jovens e sadios não bebem grandes volumes de água, comportamento influenciado pelo fato de o gato doméstico ser originário de ambientes áridos. O problema é exacerbado em gatos com doenças que provocam polidipsia/poliúria, como diabetes mellitus (DM) e DRC (LITTLE, 2012).

O termo doença renal crônica é usado para implicar alteração na estrutura ou função do rim que ocorreu durante um período de tempo, normalmente três meses (JEPSON, 2016). A DRC é causada por doenças e / ou distúrbios que afetam qualquer parte do néfron, incluindo seu suprimento de sangue e o interstício de suporte (GRAUER, 2005). O diagnóstico requer a integração do histórico, exame físico, dados clínico-patológicos, achados de imagem e, quando indicado, resultados histopatológicos. O diagnóstico também assume que as anormalidades são persistentes e nenhuma causa pré ou pós-renal pode ser identificada (ELLIOTT; WHITE, 2019).

A *International Renal Interest Society* (IRIS), é uma organização que tem como objetivo traçar diretrizes a fim de ajudar o médico veterinário a diagnosticar, estadiar e tratar a doença renal. Sua gravidade é denotada pela IRIS de acordo com o grau de azotemia, e vai desde o estágio 1 representando doença não azotêmica, até o estágio



4 representando azotemia renal grave em estágio final (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

O primeiro exame que se baseia o estadiamento é a creatinina no sangue, e deve-se realizar de duas a três coletas com o paciente estável. Após analisar em qual estágio o paciente se encontra, se realiza o subestadiamento em relação a proteinúria, que é utilizada para descartar causas pré e pós renais. Deve-se realizar a relação proteína/creatinina urinária em todos os casos, exceto quando o paciente apresentar inflamação ou hemorragia do trato urinário (ANJOS et al., 2014). Por último é avaliado os valores da pressão arterial. Para ser fidedigno o paciente deve estar em ambiente aclimatado, e deve se fazer diversas medições (BOYD et al., 2008).

A DRC é irreversível, progressiva e uma das razões médicas mais comuns para avaliação clínica de gatos mais velhos. A prevalência aumenta com a idade, e até 35% da população geriátrica é afetada (SENT et al., 2015). É uma doença complexa, cujo desenvolvimento é provavelmente influenciado por fatores genéticos, ambientais e individuais do paciente (JEPSON, 2016). Sinais clínicos como poliúria, polidipsia, letargia, diminuição do apetite e perdas de peso são frequentemente descritas, e tem um efeito considerável na qualidade de vida do animal. Além disso, a DRC afeta negativamente a sobrevivência, com expectativa média de vida de 1 a 3 anos, uma vez que os sinais clínicos se tornam aparentes (SENT et al., 2015).

Má condição corporal, doença periodontal, cistite, anestesia ou desidratação documentada no ano anterior já foram identificados como fatores de risco para DRC (GREENE et al., 2014). O envelhecimento pode ser um componente do declínio da função renal observada em gatos, mas também é provável que outros fatores individuais e ambientais contribuam para o risco geral de um indivíduo desenvolver a doença (JEPSON, 2016).

O objetivo deste trabalho foi descrever os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de DRC, incluindo aspectos genéticos, ambientais, doenças associadas e fisiopatogenia da doença.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 ETIOLOGIA**

#### **2.1.1 Anatomia Renal**

No felino o rim tem o formato de um feijão, e é mais móvel do que nas demais espécies, podendo ser facilmente palpáveis. O tamanho dos rins varia entre 38 a 44 mm de comprimento, 27 a 31 mm de largura e tem entre 20 a 25 mm de espessura, o seu peso pode variar de 15 a 30 gramas (ELLENPORT, 1986). Em gatos, o rim é unilobar (ou unipiramidal), composto de um grupo de néfrons e recoberto de uma cápsula fibrosa; o parênquima é formado por uma região medular e outra cortical. Nos pequenos animais, a proporção corticomedular é de aproximadamente 1:2 ou 1:3 (JERICÓ et al., 2015).

A unidade funcional do rim é o néfron, o qual é composto de glomérulo, túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e ducto coletor. Os gatos têm cerca de 200.000 néfrons por rim. A urina é formada no interior da cada néfron em três etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular, reguladas por hormônios de origem renal e não renal (JERICÓ et al., 2015). Assim, é formado um sistema de túbulos contorcidos contínuos dentro do rim. Os túbulos renais são sustentados por interstício de tecido conectivo, que possui nervos e vasos sanguíneos (KÖNIG e LIEBICH, 2016).

#### **2.1.2 Fisiopatogenia**

Para entender as anormalidades na homeostase da DRC, deve-se considerar o rim normal, suas funções e o seu impacto nelas. A principal função do rim deve ser de filtro, retendo substâncias importantes e liberando substâncias tóxicas e excesso desnecessário de produtos do metabolismo na urina (POLZIN; CHURCHILL, 2016). O rim regula o volume de fluido, realiza o equilíbrio ácido/básico, e o balanço eletrolítico do corpo. Ele também funciona como um órgão endócrino, secretando

renina, fator eritropoiético renal e metabólitos ativos da vitamina D (REYNOLDS, LEFEBVRE, 2013).

Danos renais podem ser causados por insultos agudos ou crônicos aos rins (GRAUER, 2005). As causas de DRC na maioria das vezes não são identificadas, porém podem ser divididas em dois grupos - congênitas e adquiridas. As causas congênitas estão presentes no nascimento e incluem doenças hereditárias (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A doença genética mais comum em gatos é a doença renal policística autossômica dominante, que no passado afetou até 38% dos gatos persa, exótico e himalaia (GRECO, 2001).

O processo da doença afeta principalmente glomérulos, túbulos, tecido intersticial ou o fornecimento de sangue ao néfron, danos irreversíveis a qualquer um desses componentes tornam todo o néfron não funcional (GRAUER, 2005). Atrofia, inflamação, fibrose e mineralização de néfrons são alterações que ocorrem em um primeiro momento após a lesão inicial do órgão e, apesar de visarem à resolução do processo patológico, acabam tendo efeito destrutivo, inviabilizando assim o funcionamento das unidades acometidas (BUENO DE CAMARGO et al., 2006). Amostras histopatológicas renais geralmente demonstram a combinação de uma perda de túbulos com fibrose de substituição e mineralização, glomeruloesclerose e atrofia glomerular (GRAUER, 2005).

As respostas adaptativas renais à perda de néfrons, embora vantajosas para a sustentação da função renal a curto prazo, a longo prazo são prejudiciais, pois levam a uma perda adicional de néfrons e a uma diminuição progressiva da função renal (BARTGES; POLZIN, 2011). Portanto, a DRC felina é atualmente considerada a consequência de uma variedade de etiologias que levam a uma via comum final de danos renais irreversíveis e progressivos. O dano tubular ocorre cedo no curso da doença, antes da azotemia (SATO et al., 2002), esse dano culmina na redução do nível da taxa de filtração glomerular que, quando grave, resulta na retenção de subprodutos metabólicos, como creatinina e nitrogênio (MCLELAND et al., 2015).

Pequenas proteínas, como albumina, são filtradas pelos glomérulos e reabsorvidas pelas células do túbulo proximal por endocitose mediada por receptor. A disfunção destes dois processos resulta em proteinúria (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). A proteinúria está associada a fibrose intersticial e hipertrofia glomerular, e pode, portanto, ser um marcador de disfunção tubular associada à fibrose tubulointersticial

(CHAKRABARTI et al., 2013), sendo um sinal de dano renal, mas também um forte indicador de progressão da DRC (SYME, 2009).

O sistema renal também possui função endócrina (produção de eritropoietina e metabolismo da vitamina D), atuando no controle da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e sendo ainda local de ação de hormônios como o paratormônio e o hormônio antidiurético (VERLANDER, 2004). A ativação crônica compensatória do SRAA em DRC para manter a taxa de filtração glomerular (TFG), aumenta a produção de angiotensina-II nos rins, com concentrações que excedem as concentrações plasmáticas (NAVAR, 2014). A angiotensina-II é um mediador central de lesão renal por causa de sua capacidade de produzir hipertensão glomerular, que resulta em dano glomerular, proteinúria e ativação de vias pró-inflamatórias e profibróticas (RÜSTER; WOLF, 2006).

O interstício renal saudável é composto de células esparsas (fibroblastos e células dendríticas) incorporado em uma matriz extracelular (MEC) que é composta de colágeno (I, III, VII), fibronectina e glicoproteínas. A fibrose renal geralmente é iniciada com áreas focais de inflamação e ativação de células mesenquimais em resposta (PRUNOTTO et al., 2011). A gravidade da degeneração tubular, inflamação intersticial, fibrose e glomeruloesclerose foi significativamente maior nas fases posteriores da DRC em comparação com as fases iniciais da doença. A cicatriz renal abrange a fibrose intersticial, que é um aumento da matriz extracelular, assim como a glomeruloesclerose e a atrofia tubular. Coletivamente, essas alterações implicam em perda de função e são irreversíveis (MCLELAND et al., 2015)

## 2.2 FATORES DE RISCO

### 2.2.1 Envelhecimento

À medida que os humanos envelhecem, a capacidade funcional dos órgãos principais diminuem. A diminuição do tamanho e do fluxo sanguíneo para o fígado e rins resulta em metabolismo e O envelhecimento é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DRC em gatos, já que é diagnosticada com mais frequência em gatos idosos e geriátricos. A taxa de mortalidade devido à DRC também é maior em gatos com mais de 9 anos (LAWLER et al., 2006). O envelhecimento diminui tamanho do rim, o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular (LITTLE, 2012). As lesões

são principalmente tubulointersticiais e sua gravidade aumenta com a idade. Segundo o estudo de Jepson e colaboradores (2009) 30,5% dos gatos idosos, aparentemente saudáveis, tornaram-se azotêmicos em 12 meses. Apenas a concentração de creatinina plasmática e a proteinúria na apresentação foram preditivas de gatos com risco de desenvolver azotemia neste período de tempo (JEPSON et al., 2009).

Enfatizar o envolvimento do proprietário na avaliação de um gato sênior é crucial e impacta diretamente na interpretação dos achados clínicos pelo médico veterinário (RAY et al., 2021). Como a DRC é mais comum em gatos mais velhos, esses pacientes devem ser direcionados para mais avaliações de saúde detalhadas e frequentes (SPARKES et al., 2016). Recomenda-se exames pelo menos anualmente, começando com a idade de 7 a 10 anos, aumentando a frequência para duas vezes ao ano para gatos de 10-15 anos e a cada 4 meses para idosos saudáveis com mais de 15 anos. Aqueles com problemas crônicos de saúde podem precisar ser examinados com mais frequência, dependendo da gravidade e da estabilidade de suas doenças (RAY et al., 2021).

Uma alteração importante do envelhecimento em gatos é a redução da sensibilidade à sede, o que resulta no aumento do risco de desidratação, mesmo em gatos com função renal aparentemente normal. Gatos geriátricos sadios apresentam maiores perdas de água em comparação com gatos mais jovens, possivelmente por causa da reduzida habilidade de concentrar urina, mesmo sem sinais óbvios de DRC (LITTLE, 2012). Para o gato sênior, o estado de hidratação é extremamente importante, porque algumas das comorbidades mais comuns, produzem uma perda gradual de fluidos corporais. A perda de gordura subcutânea e/ou elasticidade do tecido pode influenciar a interpretação do turgor cutâneo e a umidade da membrana da mucosa pode ser mais indicativo do estado de hidratação (RAY et al., 2021). É provável que a hidratação seja importante para manter a qualidade de vida, pois pode afetar a progressão da doença. A desidratação pode comprometer a função renal e fluxo sanguíneo. Além de manter a hidratação, a fluidoterapia pode ser benéfica em distúrbios eletrolíticos e ácido-base, diluindo toxinas urêmicas (SPARKES et al., 2016)

Os proprietários devem ser aconselhados a oferecer uma variedade de fontes de água (incluindo águas com sabor e água corrente - por exemplo, uma "fonte específica para animais de estimação") para encorajar o gato a beber. Alimentação com uma dieta úmida em vez de seca sempre que possível é importante, pois irá também aumentar a ingestão de água (SPARKES et al., 2016).

Avaliação de rotina facilita a manutenção da saúde e a detecção precoce de doenças, muitas vezes resultando em uma gestão e prevenção mais fáceis de doenças, e pode levar a melhor qualidade de vida. Pessoas saudáveis são incentivadas a fazer exames de rotina anualmente. O tempo de vida de um gato é cinco vezes mais curto do que a vida de um humano, então uma frequência equivalente em um gato adulto saudável seria a cada 10 a 11 semanas. Embora isso possa não ser prático, enfatiza a necessidade de mais de um exame anual. A habilidade inata do gato em esconder doenças faz o exame de rotina regular muito mais importante no gato idoso (RAY et al., 2021).

## 2.2.2 Doenças associadas

### 2.2.2.1 Hipertensão sistêmica

A hipertensão felina pode ocorrer como uma mudança primária/idiopática, secundária a outra doença ou secundária a uma situação de estresse (BROWN et al., 2007). Hipertensão primária/idiopática é incomum em gatos e, portanto, a detecção de hipertensão deve levar a investigação de uma doença subjacente. A hipertensão secundária pode desenvolver-se em associação com DRC, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo primário, DM, feocromocitomas e hiperadrenocorticismismo (RAY et al., 2021).

A hipertensão sistêmica é identificada em aproximadamente 20% dos gatos com diagnóstico de DRC e, de gatos com evidências de hipertensão sistêmica, aproximadamente 60% relatam ter DRC azotêmica subjacente no momento do diagnóstico (SYME et al., 2002). Na DRC felina, hipertensão sistêmica está associada com proteinúria, mas não é preditiva de sobrevivência (SYME et al., 2006). No entanto, se os gatos permanecerem sem tratamento, a hipertensão pode levar a lesões mais graves (CHAKRABARTI et al., 2013).

A patogênese da hipertensão em gatos com DRC é multifatorial e inclui excreção prejudicada de sódio, ativação do SRAA, estimulação do sistema nervoso simpático, alterações arteriais estruturais, disfunção endotelial e estresse oxidativo (JEPSON, 2011). Especialmente para gatos idosos a determinação da pressão arterial (PA) em cada exame fornece informações essenciais. O risco de hipertensão aumenta com a idade e é mais frequentemente reconhecido em gatos com 10 anos ou mais. Não

tratada, a hipertensão pode causar danos graves aos órgãos alvos (olhos, coração, cérebro e rins) que podem ser irreversíveis (RAY et al., 2021). Enquanto a hipertensão é um fator de risco independente para DRC em cães e pessoas, isso não foi comprovado em gatos. No entanto, a hipertensão está associada à gravidade da proteinúria (como em pessoas e cães), que pode ser reduzido com sucesso na terapia anti-hipertensiva (SPARKES et al., 2016).

Doppler e oscilometria de alta definição são as técnicas de medição de pressão sanguínea não invasivas mais confiáveis em gatos. No entanto, mesmo quando os gatos estão calmos, e um protocolo padronizado é seguido, as medições irão variar com o equipamento, o operador, o gato e as circunstâncias (SPARKES et al., 2016). Aumentos progressivos na PA ao longo do tempo podem ajudar a diferenciar entre hipertensão situacional e hipertensão verdadeira, que requer terapia médica (RAY et al., 2021). Dentro dessas limitações, a hipertensão é geralmente definida como uma HAS (hipertensão arterial sistêmica) persistentemente nos valores de 160-180 mmHg (SPARKES et al., 2016).

#### 2.2.2.2 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo também foi implicado na progressão da doença renal, mas a etiopatogenia não foi definida. Pode estar relacionada a alterações hemodinâmicas renais, hiperfiltração e aumento da proteinúria identificada no hipertireoidismo (SYME, 2007). O hipertireoidismo afeta 10% dos gatos com mais de 10 anos de idade, é tratável e até curável, se detectado precocemente (PETERSON, 2012). Estudos demonstraram que a TFG diminui após o tratamento do hipertireoidismo em gatos e que, dependendo da modalidade da terapia, entre 15% e 49% dos gatos com hipertireoidismo se revelarão azotêmicos após o tratamento da doença (DIBARTOLA, et al., 1996, GRAVES, et al., 1994). No entanto, isso é considerado como consequência do retorno ao estado eutireoidiano e não por lesão renal direta (JEPSON, 2016).

O hipertireoidismo pode passar despercebido em gatos com doença renal ou hepática, porque sinais típicos são mascarados e o T4 pode ser suprimido ao seu intervalo normal (WAKELING et al., 2008). A contribuição relativa do hipertireoidismo para o desenvolvimento ou progressão da DRC em gatos é desconhecida. Outros mecanismos possíveis incluem o hiperparatireoidismo, as alterações na homeostase

de cálcio e fósforo e a potencial mineralização de tecidos moles, incluindo o tecido renal (WILLIAMS; ELLIOTT; SYME, 2012).

A prevalência relatada de DRC pré-existente em gatos com hipertireoidismo está na faixa de 14 a 40% (VAN HOEK; DAMINET, 2009). A proporção da proteína de ligação ao retinol (RBP) aumentou em gatos com hipertireoidismo (VAN HOEK et al., 2008). Como a RBP é filtrada livremente e, normalmente, é totalmente reabsorvida, esse aumento reflete em lesões tubulares e disfunção ativa, e pode, portanto, indicar que hipertireoidismo pode induzir danos ativos aos rins (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). O hipertireoidismo pode mascarar e até mesmo exacerbar a DRC coexistente, com a doença se tornando aparente em 15,3% (WILLIAMS et al., 2010) até 39% dos gatos após o tratamento do hipertireoidismo (GRAVES et al., 1994).

### 2.2.2.3 Obstrução e infecção do trato urinário

#### 2.2.2.3.1 Cálculos urinários

A obstrução pós-renal é uma causa subjacente para insuficiência renal aguda, pode-se hipotetizar que qualquer período de obstrução uretral pode ter um efeito prejudicial sobre os rins (JEPSON, 2016). Da mesma forma, na última década, houve um maior reconhecimento de gatos desenvolvendo ureterolitíase e nefrolitíase, dos quais aproximadamente 98% dos casos são relacionados a cálculos de oxalato de cálcio (PALM; WESTROPP, 2011). No entanto, gatos com cálculos no trato urinário superior são tipicamente mais jovens (idade média de 7 anos) do que gatos com DRC, sugerindo que esta não é a etiopatogenia para todos os gatos com DRC, mas deveria certamente ser considerado em gatos que apresentam DRC em uma idade mais jovem (WAKELING et al., 2008).

Urólitos do trato urinário superior foram diagnosticados em dois estudos em 15% (BAILIFF et al., 2008) e 29% dos gatos com DRC (ROSS et al., 2006). Azotemia e hiperfosfatemia são achados frequentes em gatos com cálculos ureterais. No entanto, é difícil definir se a ureterolitíase é a causa ou consequência da DRC (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

#### 2.2.2.3.2 Infecções urinárias



As infecções do trato urinário também são consideradas um fator de risco para o desenvolvimento de DRC. A infecção do trato urinário experimental induz pielonefrite crônica, nefrite e fibrose renal em gatos (KELLY; LUCKE; MCCULLAGH, 1979). Por outro lado, em gatos com DRC, diminuição dos mecanismos de defesa locais e sistêmicos, alterações urodinâmicas e mudanças na composição da urina podem levar à infecção urinária (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Em felinos com DRC, a prevalência de infecção urinária é relatada como 17 a 33% (BAILIFF et al., 2008) e a prevalência de pielonefrite crônica foi estimada em 9,5 a 42% (KING et al., 2006). Também foi relatado que dois terços dos gatos mais velhos (mais de 10 anos) com infecções urinárias foram afetados pela DRC (BARTGES; BARSANTI, 2000). No entanto, em gatos com DRC, nenhuma associação é observada entre infecções urinárias e concentrações elevadas de creatinina sérica ou de outras variáveis urinárias (BAILIFF et al., 2008).

#### 2.2.2.4 Doenças cardiovasculares

A ativação de sistemas neuro-hormonais em pacientes com doença cardíaca, pode diminuir potencialmente a TFG e, conseqüentemente altera a função renal (GOUNI et al., 2008). Doenças cardiovasculares resultantes ou independentes da hipertensão sistêmica foram relatadas em gatos com DRC. A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda foi estimada em 46,6% em gatos com DRC (TAUGNER; BAATZ; NOBILING, 1996). Cerca de 59% dos gatos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) são azotêmicos e 12,7% têm DRC. A pressão arterial também é maior em gatos azotêmicos do que não azotêmicos com CMH (GOUNI et al., 2008). São necessárias investigações para documentar a fisiopatologia da DRC e doença cardíaca concomitantes (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

#### 2.2.2.5 Anemia

A anemia é definida como um estado de massa deficiente de eritrócitos circulantes e hemoglobina, que resulta na redução do fornecimento de oxigênio para todos órgãos (BRAZIER et al., 1974). A anemia desencadeia numerosos mecanismos de resposta adaptativa devido a hipóxia tecidual, algumas das quais podem ser prejudiciais em longo prazo. Mecanismos adaptativos incluem aumento da liberação de norepinefrina

plasmática, renina, angiotensina II e aldosterona, todos podendo levar ao aumento da resposta do sistema nervoso simpático, aumento da contratilidade e frequência cardíaca e aumento da pressão arterial (FISHBANE; BARRY, 2008).

A anemia da doença renal é multifatorial em sua patogênese, mas a principal causa é a reduzida produção de eritropoietina à medida que a doença renal progride, que é um hormônio produzido nos rins que controla a produção de células vermelhas na medula óssea (CHALHOUB; LANGSTON; EATROFF, 2011). A anemia de gravidade variável é observada em 30 a 65% de gatos com DRC. Uma carência relativa de eritropoietina produz uma anemia não regenerativa ou pobremente regenerativa, que pode ser exacerbada pela perda de sangue e/ou sobrevivência encurtada de eritrócitos. A anemia foi identificada com um fator de risco para progressão da DRC e há evidências de que o tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese pode melhorar a qualidade de vida e, potencialmente, a sobrevivência em alguns gatos com a doença (SPARKES et al., 2016).

#### 2.2.2.6 Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus é uma doença comum em gatos, com uma prevalência que varia de 0,43% a 1,24% (O'NEILL et al., 2014; McCANN et al., 2007). Cerca de 80% dos gatos com diabetes têm diabetes tipo 2, caracterizado por resistência à insulina e disfunção das células beta pancreáticas (NELSON; REUSCH, 2014).

Como em humanos, os fatores de risco para diabetes tipo 2 em gatos incluem obesidade, idade e fatores genéticos (GILOR et al., 2016; LEDERER et al., 2009). Embora os mecanismos fisiopatológicos da DRC relacionada ao diabetes não sejam totalmente conhecidos, é aceito que a hiperglicemia, produtos de glicação avançada, estresse oxidativo, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento pró-fibróticos são envolvidos na lesão renal (PYRAM et al., 2012).

#### 2.2.2.7 Doença Periodontal

O estudo de FINCH et al.(2016), identificou doença periodontal moderada a grave como fator de risco para o desenvolvimento de DRC azotêmica em gatos geriátricos. Pesquisas em pacientes humanos indicaram que infecções como a doença periodontal não são apenas doenças que afetam os tecidos orais, mas têm efeitos

sistêmicos (FISHER; TAYLOR, 2009). Um estudo retrospectivo mais recente identificou o diagnóstico anterior de doença periodontal como um fator de risco para DRC em gatos, embora não tenha sido possível avaliar se a doença dentária precedeu o desenvolvimento da DRC (GREENE et al., 2014).

Os mecanismos pelos quais a doença periodontal pode causar lesão renal incluem fatores individuais, como a produção de citocinas inflamatórias ou endotoxemia, e resposta imunológica às bactérias. Respostas inflamatórias crônicas secundária à doença periodontal pode desempenhar um papel no desenvolvimento de DRC em pacientes humanos (ABRAHAM et al., 2009)

### 2.2.3 Fatores ambientais e individuais

#### 2.2.3.1 Nutrição

A alimentação exclusiva com dieta inadequada (rica em proteínas e ácidos, e pobre em potássio) por vários anos foi capaz induzir DRC em gatos saudáveis (DIBARTOLA et al., 1993). Alimentação *ad libitum* e o aumento da ingestão de minerais foi associado a maiores chances de DRC. O aumento de fibra dietética, magnésio, proteína e sódio foram também associados à diminuição da probabilidade de DRC (HUGHES et al., 2002). Foi levantada a hipótese de que dietas ricas em sal podem afetar adversamente a função renal, principalmente por induzir hipertensão sistêmica. No entanto, um estudo recente com gatos idosos alimentados com uma dieta rica em sódio por 2 anos não mostrou nenhum efeito na função renal (REYNOLDS et al., 2013).

A dieta é um componente importante no tratamento da DRC, com o objetivo de reduzir os sinais clínicos associados com uremia e, possivelmente, retardar a progressão da doença (HUGHES et al., 2002). Pesquisadores descobriram que os gatos alimentados com dietas enlatadas (alta umidade) consomem mais água total e têm densidade urinária mais baixa do que gatos que consomem dietas secas (RISHNIW; BICALHO, 2015).

As dietas renais comerciais são restritas em proteínas e fósforo, mas incluem um aumento da densidade calórica, restrição de sódio, suplementação de potássio, suplementação com vitaminas B, antioxidantes omega-3. Requisitos de energia de gatos mais velhos (acima de 13 anos) podem aumentar e restrições de proteínas

extremas podem levar à perda de tecido muscular, portanto, a restrição moderada de proteínas é recomendada na DRC, juntamente com o monitoramento de massa corporal magra, peso e ingestão calórica (LAFLAMME; HANNAH, 2013). Por outro lado, a hiperfosfatemia é conhecida por estar associada à progressão da DRC, e a restrição de fósforo pode reduzir a gravidade da doença renal, assim a restrição de fosfato é considerada a principal responsável pela maior longevidade observada (KIDDER; CHEW, 2009).

### 2.2.3.2 Drogas nefrotóxicas e vacinas

À medida que os humanos envelhecem, a capacidade funcional dos órgãos principais diminuem. A diminuição do tamanho e do fluxo sanguíneo para o fígado e rins resulta em metabolismo e excreção retardada das drogas (ALVIS; HUGHES, 2015), essas mudanças que afetam o metabolismo das drogas provavelmente também ocorram em gatos (RAY et al., 2021). Existem muitas intervenções que ocorrem ao longo da vida de um gato que podem impactar o desenvolvimento futuro de DRC; por exemplo, exposição a nefrotóxicos ou toxinas renais, períodos de azotemia pré-renal e necessidade de anestesia geral (JEPSON, 2016).

Medicações (por exemplo, aminoglicosídeos, antiinflamatórios não esteróides, agentes antineoplásicos) ou intoxicações podem causar lesão renal aguda (LRA) (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Entre os agentes nefrotóxicos estão plantas ornamentais do gênero *Lilium* que são potencialmente nefrotóxicas para a espécie felina. A intoxicação por lírio é caracterizada por necrose tubular na espécie felina, e a morte é causada por insuficiência renal aguda. Gatos afetados podem começar apresentando sinais clínicos 1 a 6 horas após a ingestão da planta, sinais de insuficiência renal geralmente ocorrem de 12 a 72 horas após a ingestão do lírio (PANZIERA et al., 2019).

A recuperação renal incompleta após a LRA poderia levar a DRC e acelerar a progressão (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013). Desidratação e depleção de volume circulatório são talvez os fatores de risco mais comuns e mais importantes para o desenvolvimento de LRA (GRAUER, 2005). Esses episódios podem refletir períodos de LRA não detectada, que pode ser um estímulo para inflamação e fibrose. Pode-se supor que, ao longo da vida de um gato, uma série de pequenos eventos de LRA podem levar a um risco aumentado de desenvolver DRC (JEPSON, 2016).

Fatores de risco associados, como desidratação e hipovolemia, devem sempre ser abordados antes da terapia ser iniciada. As prostaglandinas desempenham um papel importante na fisiologia renal de mamíferos, ajudando a regular o tônus vascular, a TFG, produção de renina e a homeostase de eletrólitos e água (GUNN-MOORE, 2010). O risco de dano renal após o uso de AINEs é considerado mais alto em animais que têm hipovolemia ou hipotensão, já que tais pacientes são dependentes de prostaglandinas produzidas localmente para manter a perfusão renal. No entanto, não há evidências que indiquem que gatos hidratados com DRC são mais dependentes de prostaglandinas para manter a perfusão renal do que gatos saudáveis (GRAUER, 2005). A terapia com meloxicam (dose média diária de 0,02 mg /kg) pode ser administrado com segurança a gatos idosos com DRC, desde que sejam clinicamente hidratados e monitorados cuidadosamente (GOWAN et al., 2012).

Outra intervenção frequente que foi investigada como um potencial gatilho para o desenvolvimento da DRC é a vacinação. Para a fabricação de vacinas, vírus felinos (felinos vírus do herpes-1, calicivírus e vírus da panleucopenia) são inicialmente propagados usando células epiteliais tubulares derivadas de felinos e células renais felinas de Crandell-Rees (CRFK). É impossível que todos os componentes antigênicos dessas células sejam extraídos durante a purificação e fabricação da vacina e, portanto, pode ocorrer exposição aos componentes antigênicos (JEPSON, 2016). A administração de certas vacinas pode, portanto, ser hipotetizado para estimular a produção de anticorpos, que podem ligar proteínas renais felinas e iniciar uma resposta inflamatória. Parece que mesmo a hipersensibilização com lisado de células CRFK não foi associada ao desenvolvimento de inflamação renal notável, doença glomerular ou anormalidades na urina em gatos (LAPPIN et al., 2005).

### 2.2.3.3 Raça e sexo

A raça parece ser um potencial fator de risco para o desenvolvimento de DRC, Siamês, Abissínio, Persa, Maine Coon e Gatos birmaneses são relatados com maior probabilidade de serem afetados. No entanto, sexo não é fator de risco para o seu desenvolvimento (BOYD et al., 2008).

## 1. CONCLUSÕES

A doença renal crônica possui considerável prevalência na clínica médica de felinos. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença podem agravar ou acelerar o curso da DRC, desta forma o diagnóstico precoce bem como o estadiamento correto da doença, são essências para barrar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. O gato é conhecido por ser uma espécie que esconde sinais de doenças naturalmente, desta forma, torna-se de grande importância a educação continuada dos tutores para que nenhuma mudança, ainda que sutil, no comportamento normal do animal passe despercebida.

Conhecer os fatores de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica é essencial para prever futuras intercorrências na saúde do paciente. Assim como o entendimento do comportamento normal da espécie, da fisiologia do gato e da fisiopatogenia da DRC, incluindo as doenças associadas, podem ser fatores cruciais no estabelecimento de um diagnóstico preciso e melhor prognóstico, aumentando expectativa de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, G. et al. C-Reactive protein, a valuable predictive marker in chronic kidney disease. **Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation** v.20, p. 811–815, 2009.

ALVIS, B. D.; HUGHES, C. G. Physiology Considerations in Geriatric Patients. **Anesthesiology Clinics W.B. Saunders**, v.33, n.3, p.447-456, set. 2015.

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

BAILIFF, N. L. et al. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 37, n. 3, p. 317–322, set. 2008.

BARTGES, J.W. and BARSANTI, J.A. Bacterial urinary tract infections in cats. **Current veterinary therapy. 13th ed.** Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 880–882.

BARTGES, J.; POLZIN, D.J.; **Nephrology and Urology of Small Animals**. Wiley-Blackwell, 2011. p. 687-704.

BOYD, L. M. et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1111–1117, set. 2008.

BRAZIER, J. et al. The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute normovolemic anemia. **Surgery**. v.75, n.4, p. 508-516, apr. 1974.

BROEN, S.A. Chronic Kidney Disease: An Update. In: LITTLE, S. E. **Feline Internal Medicine**. ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2016. v.7, cap.47, p.457-461.

BROWN, S. et al. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.3, p.542-558, may. 2007

BUENO DE CAMARGO, M. H. et al. Alterações morfológicas e funcionais dos rins de cães com insuficiência renal crônica. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.58, n.5, p. 781-787, out. 2006.

CHAKRABARTI, S. et al. Histomorphometry of Feline Chronic Kidney Disease and Correlation With Markers of Renal Dysfunction. **Veterinary Pathology**, v. 50, n. 1, p. 147–155, jan. 2013.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.9, p. 629-640, set. 2011.

DIBARTOLA, S. P. et al. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 208, p.875–878, 1996.

DIBARTOLA, S.P. et al. Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. **J Am Vet Med Assoc**, v. 202, n.5, p.744-751, mar. 1993.

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

ELLIOT, J; WHITE, J. **Visão geral do sistema de estadiamento IRIS para DRC**. 2019. Disponível em: [http://iris-kidney.com/education/staging\\_system.html](http://iris-kidney.com/education/staging_system.html) Acesso em: 20 nov. 2021.

FISHBANE, S.B, BARRY, M. Hematologic aspects of kidney disease. In: **Brenner BM, ed. Brenner & Rector's the kidney**. 8th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1733–44.

FISHER MA, TAYLOR GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. **J Periodontol**, v.80, p.16–23, 2009.

GILOR, C. et al. What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. **J Vet Intern Med**. V.30, n.4, p.927-940, 2016.

GOUNI, V. et al. Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence and relationships with echocardiographic variables. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 10, n. 2, p. 117–123, dez. 2008.



GOWAN, R. A. et al. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, n.12, p. 876-881, dez. 2012.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.35, n.3, p.581-596, may. 2005.

GRAVES, T.K. et al. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. **Am J Vet Res**, v.55, p.1745–1749, 1994.

GRECO, D. S. Congenital and inherited renal disease of small animals. **The Veterinary clinics of North America - Small Animal Practice**, v.31, n.2, p.393-399, mar. 2001.

GREENE, J.P. et al. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.244, p.320–327, 2014.

GUNN-MOORE, D. NSAIDs and cats - it's been a long Journey. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12 n.7 p.519, jul. 2010.

HAMPER, B. et al. As Necessidades Nutricionais Únicas do Gato: um carnívoro estrito. In: LITTLE, S. E. **O Gato Medicina Interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap.15, p.345-399.

HUGHES, K. L. et al. Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. **Prev. Vet. Med**, v.55, n.1, p.1-15, sep. 2002.

JEPSON, R. E. et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 4, p. 806–813, jul. 2009.

JEPSON, R. E. Feline systemic hypertension. Classification and pathogenesis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 1, p. 25–34, jan. 2011.

JEPSON, R. E. Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.46, n.6, p.1015-1048, nov. 2016.

JERICÓ, M. M., KOGIKA, M. M., ANDRADE, J. P. N. Doença renal crônica. In: **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

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

KING, J. N. et al. Tolerability and Efficacy of Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.5, p.1054-1064, oct. 2006.

KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. 6ª edição. Artmed Editora, 2016.

LAFHAMME, D. P.; HANNAH, S. S. Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 8, p. 691–697, ago. 2013.

LAPPIN, M.R. et al. Investigation of the induction of antibodies against Crandell-Rees feline kidney cell lysates and feline renal cell lysates after parenteral administration of vaccines against feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia in cats. **Am J Vet Res**, v.66, n.3, p.506-511, mar. 2005.

LAWLER, D. F. et al. The aging feline kidney: a model mortality antagonist? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.8, n.6, p.363-371, dez. 2006.

LEDERER, R, et al. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. **The Veterinary Journal**. V.179, n.2, p.254-258, 2009

LITTLE, S.E. Manejo do gato idoso. In: LITTLE, S. E. **O Gato Medicina Interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. v.1, cap.37, p.1660-1662.

MCCANN, TM, et al. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.9, n.4, p.289-299, 2007.

MCLELAND, S. M. et al. A Comparison of Biochemical and Histopathologic Staging in Cats With Chronic Kidney Disease. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 3, p. 524–534, 3 maio 2015.

NAVAR, L. G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v.23, n.1 p.38-45, jan. 2014.

NELSON, RW, REUSCH, CE. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **J Endocrinol**, v.222, n.3, p.T1-T9, 2014.

O'NEILL, DG, et al. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.202, n.2, p.286-291, 2014.

PALM, C. A.; WESTROPP, J. L. Cats and calcium oxalate. Strategies for managing lower and upper tract stone disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.9, p.651-660, set. 2011.

PANZIERA, W. et al. Lily poisoning in domestic cats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47. 2019

PETERSON, M. E. Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 11, p. 804–818, nov. 2012.

PLANTINGA, E. A.; BOSCH, G.; HENDRIKS, W. H. Estimation of the dietary nutrient profile of free-roaming feral cats: possible implications for nutrition of domestic cats. **The British journal of nutrition**, v.1, p.35-48, oct. 2011.

POLZIN, D. J.; CHURCHILL, J. A. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Pro View. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.46, n.6, p.1067-1094, nov. 2016.

POLZIN, D.J. Chronic kidney disease In: Bartges J, Polzin DJ, editors. **Nephrology and urology of small animals**. Ames (IA): Wiley-Blackwell; 2011. p. 433–71.

PRUNOTTO, M. et al. Renal fibrosis and proteomics: Current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. **Journal of Proteomics**, v.74, n.10, p.1855-1870, 6 set. 2011.

PYRAM, R; KANSARA, A; BANERJI, MA; LONEY-HUTSHINSON, L. Chronic kidney disease and diabetes. **Maturitas**. V.71, n.2, p.94-103, 2012

RAY, M. et al. 2021 AAFP Feline Senior Care Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 7, p. 613–638, 1 jul. 2021.

REPPAS, G and FOSTER, SF. Practical urinalysis in the cat. 1: Urine macroscopic examination 'tips and traps'. **Journal of Feline Medicine Surgery**, v.18, p.190–202, 2016.

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**, v. 27, n. 3, p. 507–515, maio 2013.

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

RISHNIW, M.; BICALHO, R. Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p. 329–337, abr. 2015.

RÜSTER, C.; WOLF, G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.17, n.11, p.2985-2981, nov. 2006.

SATO, R. et al. Urinary Excretion of N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase and Its Isoenzymes in Cats with Urinary Disease. **J. Vet. Med. Sci**, v.64, n.4, p.367-371, apr. 2002.

SENT, U. et al. Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1479–1487, 1 nov. 2015.

SPARKES, A. H. et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 3, p. 219–239, 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**, v.20, n.3, p.528-535, jun. 2006.

SYME, H. M. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.37, n.4, p.723-743, jul. 2007.

TAUGNER, F.; BAATZ, G.; NOBILING, R. **The Renin-Angiotensin System in Cats with Chronic Renal Failure****J. Comp. Path.** v.115, n.3, p.239-252, oct. 1996.

VAN HOEK, I. et al. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. **Journal of Immunological Methods**, v. 329, n. 1–2, p. 208–213, jan. 2008.

VAN HOEK, I.; DAMINET, S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review **General and Comparative Endocrinology. Gen. Comp Endocrinol**, v.160. n.3, p.205-215, feb. 2009.

VERLANDER, J.W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 40-42, p. 443-470, 2004.

WAKELING, J. et al. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 6, p. 287–294, jun. 2008.

WILLIAMS, T. L. et al. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 863–869, jul. 2010.

WILLIAMS, T. L.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats - associations with development of azotaemia and survival time. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 10, p. 561–571, out. 2012.