

## Doença renal crônica em felinos e o uso do SDMA para realização do diagnóstico: Revisão de literatura

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.018-047>

### **Rafaela Cristina Cardoso Costa**

Bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro  
Universitário do Sul de Minas (UNIS)  
E-mail: rafaela.costa@alunos.unis.edu.br

### **Jaqueline Aparecida Sousa Pereira**

Mestranda em Sanidade animal e saúde coletiva pela  
Universidade Federal de Lavras (UFLA)  
E-mail: jaqueline.pereira2@estudante.ufla.br

### **Bruna Cardoso Lemes**

Pós graduanda em cardiologia veterinária pela  
Associação Nacional de Clínicos Veterinários de  
Pequenos animais (ANCLIVEPA)  
E-mail: bruna.lemes@alunos.unis.edu.br

### **Fátima Christina França Alexandrowitsch**

Graduanda em Medicina veterinária pela Universidade  
Federal de Lavras (UFLA)  
E-mail: fatima.alexandrowitsch@estudante.ufla.br

### **Karine Pereira Silveira**

Bacharel em Medicina Veterinária pela Faculdade de  
Ciências e Tecnologias de Campos Gerais (FACICA)

E-mail: karine.medveterinaria@gmail.com

### **Millena Baeta Jardim**

Bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro  
Universitário do Sul de Minas (UNIS)  
E-mail: millena.jardim@alunos.unis.edu.br

### **Yasmin Jordana Arruda Brito**

Bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro  
Universitário do Sul de Minas (UNIS)  
E-mail: yasmin.brito@alunos.unis.edu.br

### **Nara Ladeira de Carvalho**

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade de  
São Paulo Campus Pirassununga (USP).  
E-mail: naralcarvalho@gmail.com

### **Elizangela Guedes**

Docente do curso de Medicina Veterinária pelo Centro  
Universitário do Sul de Minas (UNIS)  
E-mail: elizangela.guedes@professor.unis.edu.br

## RESUMO

Devido ao processo de domesticação, os tutores estão cada vez mais preocupados em garantir melhores condições de vida aos seus pets. Isto refletiu no aumento da longevidade dos animais de companhia. Os felinos, devido aspectos anatômicos, fisiológicos e alimentares apresentam uma certa predisposição a problemas afetando o sistema renal. Com isto, a doença renal crônica (DRC) se trata de uma doença progressiva e irreversível, sendo uma importante causa de morte em felinos, principalmente com idade avançada. Infelizmente seus sinais iniciais são silenciosos, se tornando evidentes à medida que a lesão vai progredindo, permitindo com isto o agravamento do quadro. Desta forma, quando ocorre o diagnóstico a evolução já se encontra bem estabelecida. A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um biomarcador de funcionamento renal, correlacionado com a taxa de filtração glomerular (TGF), sendo utilizado para avaliação da existência de Doença Renal Crônica, pois diferentemente da quantificação de creatinina sérica, ele não sofre influência de mecanismos extra renais, por este motivo é considerado mais eficiente. Em 2015, a SDMA passou a integrar de maneira provisória a classificação da DRC de acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), como um teste complementar da função renal auxiliando na classificação dos estágios da doença, permitindo assim a identificação dos estágios e subestágios da doença. Desta forma é possível um melhor monitoramento e determinação de um tratamento mais adequado a cada paciente.

**Palavras-chave:** Biomarcador, Precocidade, Felinos, Sistema renal.

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema renal possui inúmeras funções de extrema importância na homeostase do organismo, devido: excreção de produtos e dejetos metabólicos (auxiliando na desintoxicação), produção hormonal (permitindo os processos de hematopoiese e equilíbrio cálcio e fósforo), regulação do volume e composição do líquido extracelular (LEC), excreção de água (regulando o volume e pressão arterial), excreção de íons (agindo no equilíbrio eletrolítico) e, conseqüentemente, influenciando sobre a regulação do equilíbrio ácido- base (HAGIWARA, 2014; REECE, 2017)

Atualmente a avaliação da qualidade de vida tem-se demonstrado cada vez mais importante no manejo de doenças crônicas, uma vez que apresentam um impacto negativo na vida dos pacientes. Em felinos, devido seu processo evolutivo e conseqüentemente seus hábitos alimentares, fisiológicos e anatômicos, apresentam grande acometimento pela doença renal crônica (DRC), uma importante e comum nefropatia, sendo a principal causa de morte nesta espécie, apresentando prevalência recentemente identificada e estimada em 1 a 3% nesta espécie, dentre estes 30% têm mais de 15 anos de idade ao diagnóstico (ROBERTSON, 2015; LOURENÇO, 2019)

A um longo prazo, esta enfermidade, culmina em aparecimentos de alterações neurológicas tóxicas secundárias ao acúmulo de resíduos do catabolismo celular, em alguns casos mesmo adotando medidas preventivas, fatores como a idade, a hereditariedade, podem causar a doença, sobretudo se tratada de modo adequado e a tempo, o animal pode levar uma vida saudável apesar de algumas restrições. (TOZZETTI, 2009)

A Doença Renal Crônica caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível dos Néfrons, resultando de uma gama de afecções renais, comprometendo pelo menos 75% de sua atividade funcional, culminando na perda das funções excretora e concentradora dos rins. Desta forma, está correlacionada à taxa de filtração glomerular (TFG) e à massa renal funcional. (MCGAVIN, 2013; ZACHARY, 2013; CRIVELLENTI, 2015)

Assim, pesquisas por biomarcadores renais mais sensíveis são foco de estudos, pois poderão proporcionar um diagnóstico precoce, permitir o estabelecimento da terapia adequada a cada paciente e melhorar a sua qualidade de vida. (OLIVEIRA, 2020)

De acordo com Lourenço (2019), um dos métodos de referência para avaliação da função renal, permitindo a mensuração da taxa de filtração glomerular, corresponde a verificação das concentrações séricas de uréia e creatinina. Estes métodos, devido não serem utilizados frequentemente permitem a utilização de marcadores alternativos.

Com isto, o biomarcador renal Dimetilarginina Simétrica (SDMA) tem apresentado resultados significativos em termos de precocidade para o diagnóstico da doença renal, podendo detectar lesão renal quando 50%, ou menos, da função está comprometida. (OLIVEIRA, 2020)

Isto se deve, segundo Lourenço (2019), o SDMA corresponder a uma molécula estável, amplamente excretada pelo rim, o tornando uma boa escolha como biomarcador renal, pois seu tamanho e carga permitem que seja livremente excretado por filtração glomerular. Além disto, a dosagem deste biomarcador é extremamente precisa, sendo utilizado para realização do diagnóstico precoce de DRC, permitindo a tomada de intervenções renoprotetoras que retardam seu progresso, ou visam estabilizar a doença.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura referente a Doença Renal Crônica em felinos, o uso de SMDA no diagnóstico precoce de Doença Renal Crônica, além de avaliar sua utilização ,e, sucesso, por profissionais veterinários na rotina médica veterinária.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 FELINOS E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA RENAL (DRC)**

Como abordado por Scholten (2017), os gatos sempre desempenharam um papel importante na história da civilização humana, apresentando adaptabilidade, independência e versatilidade. Desta forma, a autora em seu trabalho demonstra a importância de estudos sobre a individualidade desses animais, pois mesmo com grandes avanços na clínica médica e cirúrgica veterinária de pequenos animais, os profissionais e seus tutores muitas vezes desconhecem a verdadeira natureza do gato e seu comportamento normal. Essa questão leva a uma falta de compreensão, o que compromete diretamente a eficiência no diagnóstico.

Por isso, Scholten (2017) deixou claro que a análise comportamental é a medida inicial para a detecção de vários tipos de problemas de diferentes origens em gatos domésticos e serve como principal fonte de evidências para a avaliação de bem-estar animal. O autor Lucca (2022), seguindo a mesma linha de raciocínio, também levantou em seu trabalho a importância do conhecimento sobre o comportamento natural da espécie e o bem-estar, uma vez que o estresse pode acarretar em inúmeros prejuízos.

Assim, atualmente a avaliação da qualidade de vida tem-se demonstrado cada vez mais importante no manejo de doenças crônicas, uma vez que apresentam um impacto negativo na vida dos pacientes. Em gatos, a doença renal crônica constitui a nefropatia mais comum e é a principal causa de morte em idades superiores a cinco anos inclusive (FEITOR, 2021).

Nos gatos, a Doença Renal Crônica (DRC) é considerada a nefropatia mais comum, estando associada a tratamentos e a monitorizações regulares através da medição de biomarcadores de função renal. Para além disso, a Sociedade Internacional de Interesse Renal

(IRIS, do inglês International Renal Interest Society) tem como objetivo facilitar o diagnóstico e o manejo clínico desta doença (Polzin, 2016).

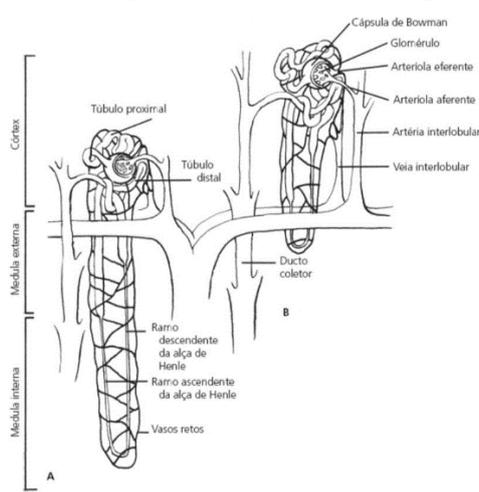
Estudos mais recentes sugerem que a DRC é superior (mais de 40%) entre os felinos de 5 e 15 anos, atingindo um acometimento maior (80%) em gatos com mais de 15 anos (Marino et al., 2014).

Desta forma, a saúde renal ao longo dos últimos anos tem chamado atenção dos médicos veterinários, pois o comprometimento deste órgão na insuficiência renal crônica devido se apresentar como importante causa de morbidade e mortalidade em felinos. Assim Agopian (2016), em seu estudo propõe a caracterização biométrica dos rins de gatos, *Felis catus*, sob os aspectos macroscópicos (comprimento, altura, largura, peso e volume), mesoscópico (altura do córtex e da medula, e a sua inter-relação) e microscópica (volume glomerular), a fim de se estabelecer possíveis diferenças decorrentes de idade, sexo e simetria bilateral.

Apesar de serem necessários mais estudos sobre a possível existência de predisposição racial, aparentemente esta doença é mais usual nas raças Maine coon, Abissínio, Siamês, Azul russo, Birmanês e Ragdoll. A presença de histórico de Doença Renal Aguda (DRA) ou de nefropatias, assim como a administração de fármacos nefrotóxicos também são considerados fatores de risco (Maniaki & Finch, 2018; Langston & Eatroff, 2020)

Os gatos, como informado por Reece (2008) e Konig, Maierl e Liebh (2016) e Carvalho (2020), podem apresentar aproximadamente 190.000 néfrons em cada rim, possuindo um grande número de néfrons justamedulares de alça longa (Figura 1), o que justifica a capacidade de concentração de sua urina, e conseqüentemente a maior predisposição a enfermidades relacionadas a este sistema. Assim, a insuficiência renal é uma afecção muito comum na espécie, cerca de 50% a 60% dos gatos apresentarão alguma disfunção renal em algum momento da vida, principalmente nos animais senis. (PAZ, 2016).

Fig. 1. Tipos de néfron de mamíferos. A. néfron justamedulares (de alça longa) B. néfron corticais. Fonte: Reece, 2017



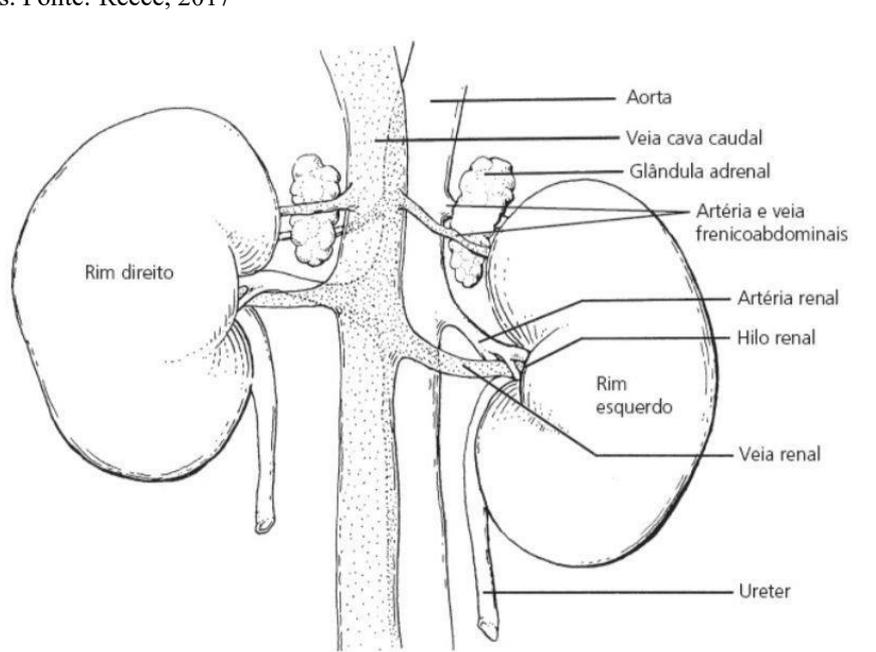
As principais nefropatias na espécie felina são: insuficiência renal aguda, doença renal crônica, pielonefrite bacteriana, glomerulopatias, doença policística renal, amiloidose, nefrotoxicoses e neoplasias (Anjos, 2014). O que evidencia a necessidade de técnicas de diagnósticos precoces, para assim permitir que o clínico pudesse intervir o mais rapidamente possível, podendo retardar o processo de avanço e agravo da doença. (PAZ, 2016).

## 2.2 RINS

Os rins felinos estão localizados no espaço retroperitoneal, sendo separados pelo envoltório peritoneal, caudomedial a porção cranial esplênica, laterais a aorta, com aspecto semelhante a “grãos de feijão”. (KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015).

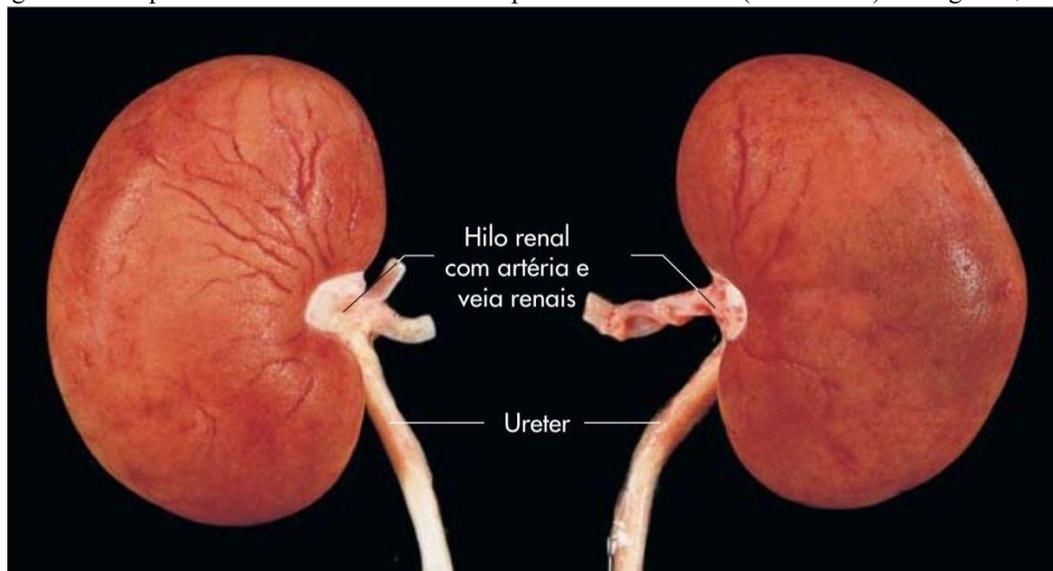
O sistema renal, Jericó (2015), König, Maierl e Liebh (2016) e Reece (2017), é composto então pelo par de rins, sendo eles órgãos envolvidos por tecido gorduroso, pareados e suspensos na parede abdominal dorsal por uma prega peritoneal e vasos sanguíneos, artéria renal e veia renal, sendo responsáveis respectivamente pela irrigação e drenagem de cada órgão. Estes vasos desembocam no órgão por meio do hilo renal (**Figura 3**), na borda medial, que fica na parte côncava do órgão, onde é possível encontrar também os nervos e vasos linfáticos, além do ureter. Eles são localizados craniais à região médiolombar, onde na espécie felina, o rim direito está posicionado próximo às vértebras L1-L4, enquanto o rim esquerdo, a L2-L5. Sendo estes o que pode contribuir na sua localização durante a palpação abdominal (KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015).

Fig. 3. Vista Ventral do rim, mostrando as artérias renais, veias renais e ureteres e sua posição em relação à aorta, veia cava e glândulas adrenais. Fonte: Reece, 2017



Cada rim, Hagiwara (2014) e Reece (2017), apresenta uma região cortical e uma região medular (**Figura 4**), a qual observamos estriações devido a disposições anatômicas das alças de Henle dos néfrons de alças longas. Nesta região também encontramos os túbulos coletores, que possuem como objetivo estar conduzindo o filtrado glomerular para a pelve renal e posterior para a uretra.

Fig. 4. Rins esquerdo e direito de um cão com cápsula renal removida (vista dorsal). König *et al*, 2016

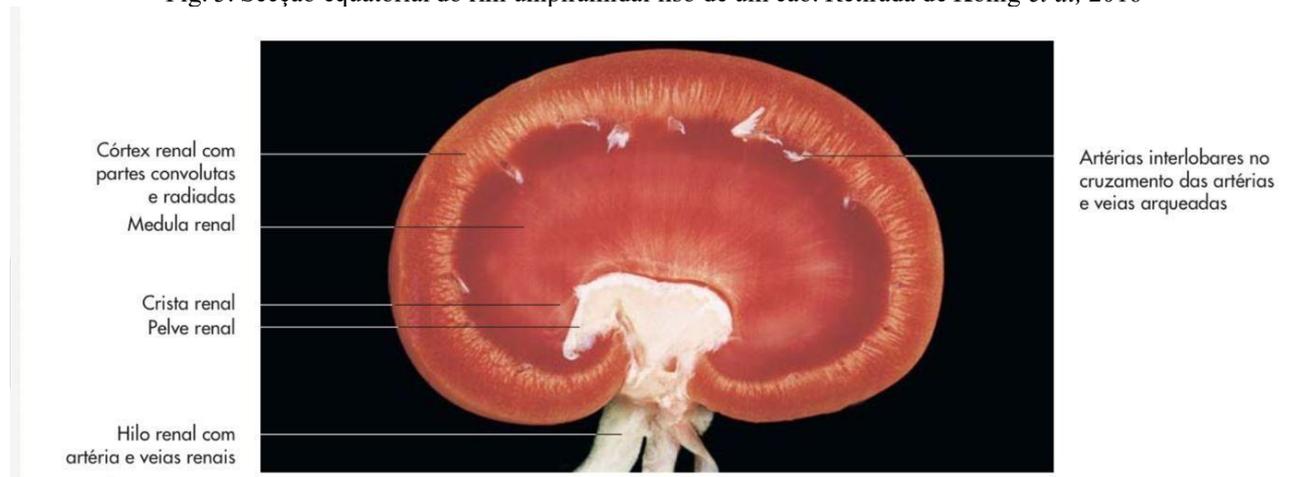


Observamos em cães e gatos que o rim é unilobar, composto de um grupo de néfrons e recoberto de uma cápsula fibrosa; o parênquima é formado por uma região medular e outra cortical. Nos pequenos animais, a proporção corticomedular é de aproximadamente 1:2 ou 1:3. (KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015). Estão descritas uma espessura renal cortical média de  $0,82 \pm 0,14$  cm e medular de  $0,59 \pm 0,06$  cm em felinos saudáveis (DEBRUYN *et al.*, 2012).

O parênquima renal é envolvido por uma cápsula fibrosa resistente, membrana fibroelástica fina e brilhante chamada de cápsula renal, a qual se adentra na face medial do rim para revestir as paredes do seio renal, o protegendo de determinadas doenças. Essa cápsula permanece aderida à pelve e aos vasos sanguíneos, podendo ser facilmente removida de um rim saudável durante o exame post-mortem, mas se adere a ele depois que o tecido foi marcado por doenças. (KONIG *et al*, 2016; VERLANDER, 2007, SANDOVAL, 2018)

A irrigação sanguínea deste sistema, é derivada da Artéria Aorta Abdominal, que irá se ramificar em artéria renal, e no parênquima renal, em artéria interlobar (a qual irá suprir o lobo renal, a junção corticomedular e a região cortical) (**Fig. 5**), e, posteriormente, em capilares glomerulares (EVANS, DE LAHUNTA, 2010; KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015)

Fig. 5. Secção equatorial do rim unipiramidal liso de um cão. Retirada de König *et al*, 2016



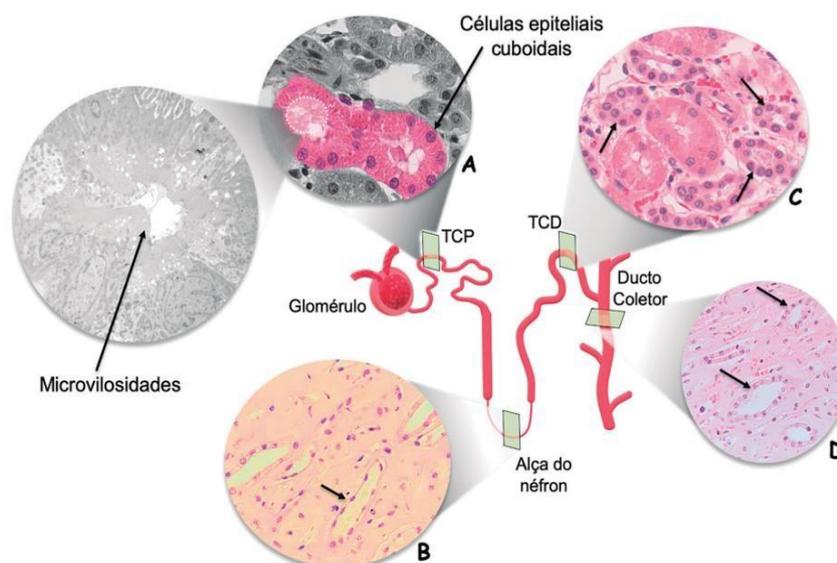
A parede destes capilares possui três camadas (**Fig. 6**), sendo a porção mais interna, que é uma continuação do endotélio da arteríola aferente, revestida por uma camada de células endometriais, que possuem fenestras, a qual permitem a passagem da água e outras moléculas de baixo peso molecular. A camada intermediária, constituída por uma membrana basal glomerular (MBG) é outra estrutura que oferece resistência à filtração de macromoléculas. O terceiro componente do processo de filtração é a camada epitelial, constituída pelos podócitos, originando o folheto visceral da cápsula de Bowman. (RIELLA, 2010; KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015; CRIVELLENTI *et al* 2021).

### 2.3 ANATOMOFISIOLOGIA DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A taxa de filtração glomerular (TFG) mede a quantidade de filtrado formado nos nefrônios de ambos os rins (em mL) por unidade de tempo (minutos) por peso corporal (em kg) do animal . Sendo um parâmetro extremamente importante para verificação da funcionalidade renal, e com isto, verificação da Doença Renal Crônica. (FINCH & HEIENE, 2017; NHANHARELLI, 2018)

Estruturalmente existem diferenças entre os segmentos tubulares (**Figura 9**), com diferenças histológicas, relacionadas às diferentes funções fisiológicas. CRIVELLENTI *et al*, 2021

Figura 9 – Esquema da histopatologia dos túbulos renais. A) Túbulo contorcido proximal (TCP) e em aumento pode-se observar, na microscopia eletrônica, as microvilosidades. B) Alça do néfron. C) Túbulo contorcido distal. D) Ducto coletor. Fonte: CRIVELLENTI *et al*, 2021



O processo de filtração tem como ponto de partida o glomérulo, localizado no córtex renal, sendo composto por uma membrana de filtração contendo três camadas: endotélio capilar fenestrado, membrana basal glomerular e células do epitélio visceral dos glomérulos (podócitos). O que determina a taxa de filtração contínua é a pressão do sangue no interior deste glomérulo, assim fluindo o líquido para a cápsula de Bowman e, posteriormente, para o túbulo contorcido proximal também localizado no córtex renal. Seguindo este trajeto, o fluido será direcionado para a alça de Henle, sendo esta dividida em segmento delgado e espesso. Posteriormente, ocorrendo a penetração deste filtrado para o túbulo distal, também situado no córtex renal. (SERAKIDES e SILVA, 2016, König *et al.*, 2021; CRIVELLENTI *et al* 2021)

Ainda no córtex renal ocorrerá a junção dos túbulos contorcidos distais, para formação de cada túbulo coletor que lançará o filtrado glomerular na pelve renal pelas papilas renais. Este filtrado apresenta semelhança ao plasma, entretanto não apresenta grandes quantidades de proteínas (macromoléculas), devido não atravessarem a parede dos capilares. Por outro lado, pequenas quantidades de albumina acabam sendo filtradas, e devido a importância desta proteína no corpo, rapidamente são absorvidas do túbulo contorcido proximal. (Reece, 2008; COLVILLE *et al.*, 2010; VERLANDER, 2013; SERAKIDES e SILVA, 2016)

À medida que o filtrado glomerular vai evoluindo ao longo dos túbulos renais, as substâncias desnecessárias para o organismo mantêm seu trajeto, enquanto que as necessárias, especialmente quase toda a água e muitos eletrólitos, vão sendo reabsorvidos para o interior dos capilares peritubulares. Este processo de reabsorção é favorecido devido a baixa pressão sanguínea nesta rede de capilares, sendo cerca de 99% deste filtrado reabsorvido, restando uma pequena porção que contribuirá para formação da urina. (Verlander, 2013; SERAKIDES e SILVA, 2016)

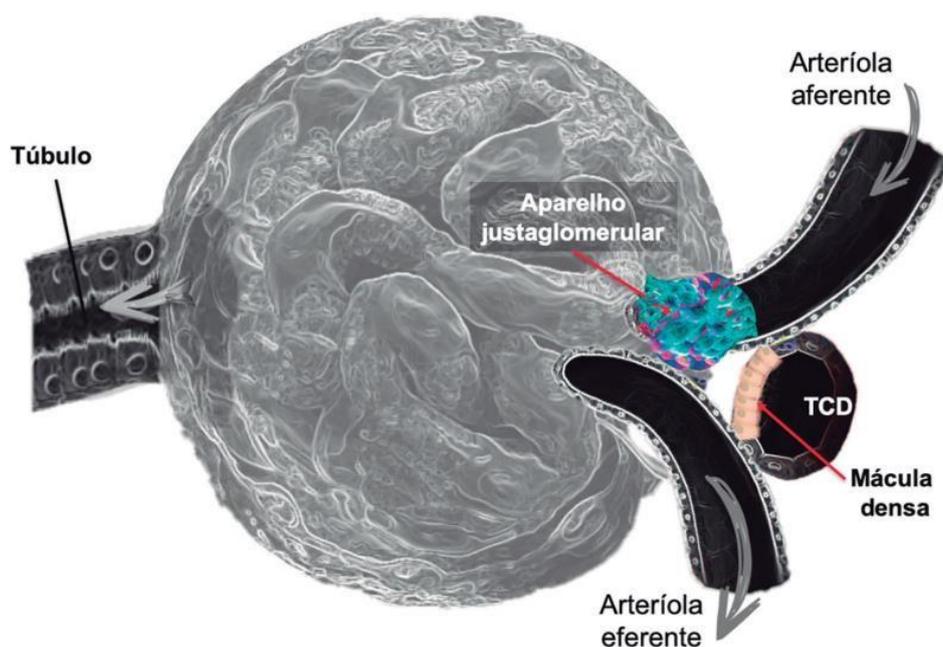
A secreção tubular é o processo que ocorre a passagem de substâncias do plasma através das células epiteliais, que revestem os túbulos, para o líquido tubular, sendo ele o segundo mecanismo, após a filtração glomerular, pelo qual o néfron secreta as substâncias indesejáveis para o plasma. Assim, a urina é constituída por substâncias que foram filtradas e secretadas, sendo esta quantidade de filtrado glomerular formada por minuto denominada Taxa de filtração glomerular. (COLVILLE, 2010; Verlander, 2013; SERAKIDES e SILVA, 2016)

A intensidade da filtração glomerular é determinada por três fatores: pressão glomerular, a pressão coloidosmótica do plasma e a pressão na cápsula de Bowman. Desta forma, existem algumas condições que afetam esses fatores e conseqüentemente a intensidade da filtração glomerular, como fluxo sanguíneo renal, constrição da arteríola aferente e constrição da arteríola eferente. (SERAKIDES e SILVA, 2016)

No interior dos rins, por meio de mecanismos locais, como feedback, é realizado um controle da intensidade da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal. Para tal realização, cada néfron pode desencadear feedback vasodilatador da arteríola aferente ou mecanismo de feedback vasoconstritor da arteríola eferente. (REECE, 2008, COLVILLE *et al.*, 2010; König *et al.*, 2020)

O complexo justaglomerular (**Figura 10**) é formado pela mácula densa (células epiteliais dos túbulos contorcidos distais em contato com as arteríolas aferente e eferente) e pelas células justaglomerulares (células musculares lisas das arteríolas aferente e eferente que secretam renina). (COLVILLE, 2010, REECE, 2017)

Figura 10 – Mácula densa e aparelho justaglomerular estão intimamente ligados e trabalham para manter o ritmo de filtração adequado. TCD: túbulo contorcido distal. Fonte: CRIVELLENTI *et al.*, 2021



Em ocorrência de redução no fluxo do filtrado glomerular, resultará em uma baixa concentração de íons cloreto e sódio na mácula densa, desencadeando um sinal proveniente da mácula densa para dilatar a arteríola aferente, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo para o glomérulo e elevação da pressão glomerular. As baixas concentrações destes íons (cloreto e sódio) também irá induzir as células justaglomerulares a liberarem renina, que, por sua vez, resulta na formação de angiotensina II, responsável pela produção de vasoconstrição das arteríolas eferentes, culminando na elevação da pressão glomerular. (SERAKIDES E SILVA, 2016; FINCH & HEIENE, 2017)

Esta elevação na pressão glomerular resulta no aumento do fluxo sanguíneo, resultando na elevação da intensidade da filtração até atingir o nível necessário. Sendo assim, a vasodilatação da artéria aferente é um dos mais importantes mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo. (COLVILLE, 2010)

Quando ocorre uma queda no fluxo sanguíneo renal a taxa de filtração glomerular também será afetada, sofrendo uma diminuição. Devido esta redução é gerado um efeito de feedback no complexo justaglomerular, acarretando em dilatação da arteríola aferente, permitindo um maior fluxo sanguíneo pelo glomérulo e maior filtração. (HAGIWARA, 2014)

Em casos de presença de filtração glomerular muito baixa resultaria em uma lentidão do fluido pelos túbulos renais, e com isto praticamente todo ele seria reabsorvido, comprometendo com isto a eliminação de produtos catabólicos necessários. Por outro lado, caso a intensidade da filtração glomerular estivesse elevada, o filtrado glomerular passaria com tal rapidez pelos túbulos renais que estes seriam incapazes de absorver as substâncias que deveriam ser conservadas no organismo, acarretando em inúmeros prejuízos. Por isso é extremamente importante a manutenção da constância da taxa de filtração glomerular. (HAGIWARA, 2014; SERAKIDES e SILVA, 2016)

Assim, o túbulo contorcido proximal, segmento mais longo, possui células epiteliais com elevado metabolismo, apresentando grande número de mitocôndrias, para manter os processos de transporte ativo rápido. Desta forma, a função primordial dessas células é a absorção de 70% do filtrado glomerular. (COLVILLE, 2010; VERLANDER, 2013)

Neste segmento ocorre importante reabsorção ativa de glicose e aminoácidos, além disso também são reabsorvidos íons sódio, cálcio, potássio, cloreto e fosfato. Os íons hidrogênio representam a substância mais importante secretada por transporte ativo, a ureia filtrada, aproximadamente 30 a 40% é reabsorvida nestes túbulos, e já a creatinina não possui reabsorção pelos néfrons, mas torna-se mais concentrada à medida que ocorre a reabsorção de outras substâncias. (SERAKIDES e SILVA, 2016; REECE, 2017)

Os dois primeiros terços do TCP são chamados de “pars convoluta” e seguidos pelo terço final chamado de “pars recta”. Essa diferenciação não é presente somente no nome, mas sim em

estrutura e função. O epitélio do TCP é subdividido em três tipos: o segmento 1 (S1), que compõe o segmento curto inicial do TCP; o segmento 2 (S2), que compõe o restante do TCP e a parte cortical da “pars recta”; e, por fim, o segmento 3 (S3), composto pelo segmento medular da “pars recta”. CRIVELLENTI *et al*, 2021

Em sequência, o segmento delgado da alça de Henle, responsável pela concentração da urina, apresenta delgado epitélio, com ausência de células em borda de escova e número reduzido de mitocôndrias, indicando mínima atividade metabólica. REECE, 2008; REECE, 2017.

Esta capacidade em concentração apresenta relação proporcional ao comprimento da alça de Henle, sendo o ramo descendente altamente permeável à água e moderadamente permeável à ureia, ao sódio e à maioria dos outros íons. Enquanto o ramo ascendente possui menor permeabilidade à água e aos solutos (ureia e íons). (COLVILLE, 2010; HAGIWARA, 2014, CARVALHO, 2020)

O segmento espesso da alça de Henle possui células epiteliais mais altas, similar às do túbulo proximal, porém suas células apresentam borda em escova rudimentar, sendo elas altamente adaptadas para a reabsorção de íons sódio e potássio. Por outro lado, esse segmento é quase totalmente impermeável à água e à ureia. (VERLANDER, 2013; HAGIWARA, 2014)

Em relação ao túbulo distal, sua primeira metade apresenta características parecidas ao segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle. Suas células realizam absorção da maioria dos íons, mas em relação a água e ureia são quase totalmente impermeáveis. (COLVILLE, 2010; HAGIWARA, 2014)

A porção final do túbulo distal e a porção cortical do túbulo coletor apresentam epitélio quase totalmente impermeável à ureia. Esses dois segmentos absorvem os íons sódio, sob velocidade controlada pela aldosterona. Nesses segmentos também ocorre a secreção ativa dos íons potássio, controlando a concentração desses íons nos líquidos extracelulares do organismo. Nestes segmentos também é possível encontrar uma célula epitelial especial, conhecida como célula intercalada, responsável pela secreção ativamente, os íons hidrogênio. Relacionado a água, sua permeabilidade apenas ocorre na presença do hormônio antidiurético (ADH, antidiuretic hormone), de modo a propiciar um meio para controlar o grau de diluição da urina (SERAKIDES e SILVA, 2016).

O túbulo coletor possui na composição de seu epitélio células cubóides, que apresentam superfície lisa, e poucas mitocôndrias. A permeabilidade da água, neste segmento, também é controlada pelo ADH, e em relação à ureia, possui ligeira permeabilidade. Uma importante característica desse segmento está relacionada a capacidade de secretar íons hidrogênio, desta maneira, a porção final do túbulo contorcido distal e o túbulo coletor desempenham uma

importante função no controle do equilíbrio acidobásico dos líquidos corporais. REECE, 2008, REECE, 2017; HAGIWARA, 2014

Pensando no equilíbrio ácido básico, os primeiros sistemas associados nesta manutenção encontram-se os tampões corporais e controle pulmonar (a partir da excreção de dióxido de carbono), formando desta forma a primeira linha de defesa na manutenção do pH dos fluidos extracelulares. (SERAKIDES e SILVA, 2016 ; REECE, 2017)

Pensando nisso, O pH sanguíneo normal é de aproximadamente 7.4, assim ,os rins também participam desta correção do desequilíbrio ácido básico, realizando a correção de alcalose metabólica pela excreção de urina alcalina com excesso de íons bicarbonato, ou então na acidose metabólica por meio do aumento da reabsorção de bicarbonato, pela secreção de íons hidrogênio ou então pela excreção de amônia. (VERLANDER, 2013; SERAKIDES e SILVA, 2016)

Durante o desenvolvimento embrionário, o sistema urinário está intimamente associado ao sistema genital. Ambos apresentam origem mesodérmica, a partir da crista urogenital, localizada ao longo da parede posterior da cavidade abdominal.(SERAKIDES e SILVA, 2016)

A função primordial dos rins consiste na formação de urina, com isto mantendo a composição dos líquidos corporais dentro do parâmetro fisiológico.(KONIG *et al*, 2016, Carvalho, 2020)

Para entendimento da função renal, segundo Serakides e Silva (2016) e Garcia (2011) a compreensão da funcionalidade desempenhada pelos néfrons é essencial, justamente por serem responsáveis pela manutenção da integridade fisiológica do volume e dos constituintes do líquido extracelular. Isto é possível, devido a habilidade de conservação de água, cátions fixos, glicose e aminoácidos; eliminação dos produtos nitrogenados oriundos do metabolismo das proteínas (ureia, creatinina, ácido úrico e uratos); depuração do plasma dos excessos de íons sódio, potássio e cloreto; eliminação do excesso de íons hidrogênio para manutenção do pH dos líquidos corporais e eliminação de compostos orgânicos endógenos e exógenos. Além dessas funções, os rins também apresentam funções endócrinas, produzindo o hormônio renina (responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, envolvida no processo de constrição arterial e conseqüentemente aumento da pressão sanguínea), bradicinina (ocasiona a dilatação dos vasos sanguíneos), eritropoetina (estimula o processo de eritropoiese), além da produção de 1,25dihidroxicolecalciferol e prostaglandinas. (KONIG *et al*, 2016; SERAKIDES e SILVA, 2016; POLZIN, 2017)

A eritropoetina sintetizada nos rins, segundo Serakides e Silva (2016) e Verlander (2017), é uma glicoproteína produzida pelas células intersticiais e/ou endoteliais dos capilares peritubulares das regiões cortical e medular, em ocorrência à redução na concentração de oxigênio sanguíneo, assim ela age diretamente na estimulação da eritropoiese pela medula óssea.

A renina, segundo Serakides e Silva (2016), também se trata de uma glicoproteína sintetizada pelas células do complexo justaglomerular, em ocorrência há há diminuição da pressão arterial devido à redução do volume extracelular. A renina realiza a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, que em seguida é convertida em angiotensina II, a exerce efetiva ação vasoconstritora, além de causar a estimulação da liberação de aldosterona pelo córtex das adrenais, acarretando na elevação da reabsorção de sódio e, por consequência, a reabsorção de água dos túbulos renais. Esses efeitos corroboram para a elevação da pressão arterial.

Além dessas atividades, segundo Serakides e Silva (2016) e Polzin (2017) os rins também estão envolvidos pela etapa final de transformação da forma inativa da vitamina D na forma biologicamente ativa, ou seja, realizam a conversão da 25hidroxicolecalciferol, que possui como origem a via hepática, em 1,25dihidroxicolecalciferol, essencial no processo de absorção intestinal de cálcio.

A secreção de prostaglandinas, segundo Serakides e Silva (2016), é realizada por meio das células do interstício, dos ductos coletores e da parede das artérias renais por meio da ação das ciclooxigenases 2. As prostaglandinas estabelecem pouca influência na manutenção da pressão arterial em condições normais. Entretanto, em períodos de hipotensão exercem grande contribuição para a regulação do fluxo sanguíneo renal, transporte de sódio e água e na filtração glomerular, justamente pela liberação de renina e hormônio antidiurético e, indiretamente, por liberação de angiotensina II, aldosterona e calicreína.

Assim, segundo Serakides e Silva (2016) e Takasa (2017), quando se faz uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE), deve se tomar muito cuidado com a dose, período de administração e estado de hidratação do paciente, já que a vasodilatação realizada pelas prostaglandinas, na região medular, pode ser suprimida devido a ação inibitória dos AINEs sobre a síntese das ciclooxigenases 2. Desta forma, a região medular, que normalmente já apresenta menor aporte sanguíneo, em comparação à cortical, pode sofrer processo de isquemia, resultando em necrose das papilas renais e de extensas áreas da região medular.

Para que os rins realizem suas funções de forma eficiente, são necessários: eliminação normal de urina, perfusão sanguínea adequada e tecido renal funcional. Para desempenhar bem as suas funções, os rins realizam três processos essenciais: filtração glomerular e reabsorção e secreção tubular. (SERAKIDES e SILVA, 2016; KONIG *ET AL* 2021)

## 2.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS

A Doença Renal Crônica é uma síndrome ligada à alteração progressiva das funções excretoras e endócrinas do rim relacionada com lesões extensas (mais de 70%) e irreversível do parênquima renal. Podendo ou não resultar em queda na Taxa de Filtração Glomerular (TFG),

dependo do estágio. Sendo caracterizada pelo aumento permanente da ureia e da creatinina sanguínea pela queda da densidade urinária.(MORAILLON, 2013)

O termo insuficiência renal, foi recentemente substituído por doença renal, onde através do estadiamento da gravidade da doença, proporciona uma melhor compreensão, comunicação e aplicação das orientações de manejo necessárias. (ROUDEBUSH, 2009)

A insuficiência renal crônica (IRC) ocorre devido à incapacidade dos rins de desempenhar suas funções, como resultado da perda progressiva e gradual do tecido renal por um período prolongado (meses ou anos). Comumente, é irreversível e é o resultado final de muitas doenças renais, em geral, mas não necessariamente, crônicas. IRC não é sinônimo de doença renal crônica, de modo que pode haver IRC sem lesão renal crônica, e vice-versa. Na IRC podem ser observadas diversas lesões extra renais. Independentemente de a uremia ser ou não de origem renal, as lesões que resultam da uremia são semelhantes e são principalmente intrarrenais e multissistêmicas. (COLVILLE, 2010; SERAKIDES e SILVA,2016)

Trata-se da afecção mais comum do aparelho urinário em gatos, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade, possuindo diversas origens, que, entretanto, muitas vezes desconhecida. Se constitui por uma lesão estrutural renal, por no mínimo 3 meses, devido sua evolução insidiosa, acarreta na ocorrência do dano irreversível, observando uma queda em 50% daTFG. (GUSSO, 2021; JERICÓ, 2015; MARCUZ, 2022)

A espécie felina, segundo Reece (2008) apresenta 190.000 néfrons funcionais em cada rim, o que comparado a outras espécies, como Bovinos (4.000.000), é um número reduzido. Valores dentro da normalidade da TGF em felinos são de 2 a 4 ml/min/kg. Estes são dependentes do fluxo sanguíneo renal adequado, do número de néfrons funcionais e da pressão sanguínea tanto tubular como intersticial, sendo assim um método não tão simples de ser mensurado (THRALL *et al.*, 2015; CRIVELLENTI *et al* 2021).

A insuficiência renal crônica, corresponde a uma patologia comumente encontrada em cães e gatos, com prevalências de 0,5 a 7% e de 1,6 a 20%, respectivamente, se tratando de uma das afecções frequentes na espécie felina, aumentando com a idade, podendo chegar desta forma em 80% em gatos geriátricos. Apesar de não existir predileção racial e etária, consta que a morbidade e mortalidade são predominantes nos cães e gatos com idade mais avançada ( WAKIL *et al.*, 2010; MARIANO *et al*, 2014).

Este sistema é tão importante, que segundo Paz (2016),cerca de 20% a 25% do fluxo total do corpo é destinado aos rins, evidenciando a necessidade de um volume maior de fluxo sanguíneo quando comparado a outros órgãos. Evidenciando assim sua susceptibilidade frente a injúrias, justificado devido suas características anatomofuncionais únicas, como o significativo aporte sanguíneo advindo do débito cardíaco, sua função filtradora e biotransformadora.

Assim, devido à elevada necessidade de fluxo sanguíneo, associado a estas particularidades, conferem uma maior vulnerabilidade a lesões e possíveis patologias, especialmente de cunho tóxico, isquêmico e infeccioso (PAZ, 2016; PAIVA, 2018)

A distribuição da circulação renal não é uniforme, aproximadamente 90% irriga a córtex renal e 10% destina-se à região medular. Portanto, é justificável que uma região mais vascularizada seja mais suscetível a lesões causadas por toxinas, já a porção com pequena irrigação sanguínea apresenta mais problemas no caso de hipotensão sistêmica, sofrendo facilmente episódios isquêmicos. (Langston, Estroff, 2010; Paz, 2016)

Na sintomatologia podemos separar em três fases, sendo elas: Fase de instalação (inicial), Fase de Estado (IRC urêmica) e Fase Terminal. A fase de instalação é caracterizada por ser silenciosa, onde irei observar o aumento do consumo de água e a baixa na densidade urinária. Porém os níveis de uréia e creatinina podem estar normais. Na segunda fase o animal poderá apresentar desidratação, astenia, emagrecimento, sinais digestivos (disorexia, vômitos, diarreias, úlceras, anemia (por queda da síntese de eritropoetina), hipertensão arterial, desmineralização óssea (ligada ao hiperparatireoidismo secundário) que origina dores, claudicação. (MORAILLON, 2013)

Por fim, na fase terminal, poderemos observar oligúria ou anúria, agravamento do estado geral do animal (astenia, magreza, anorexia, desidratação), agravamento dos problemas digestivos, curva respiratória modificada (acidose metabólica), sinais nervosos, tremores, coma urêmico. Além disso, também observamos o aumento muito significativo da uréia e da creatinina. (MORAILLON, 2013)

Em resumo, as principais manifestações observadas na rotina clínica serão apatia, anorexia, êmese, fraqueza, desidratação, poliúria, polidipsia, constipação, diarreia. O tratamento deve ser realizado com base no estadiamento da doença e individualizado conforme o caso de cada paciente. (MARCUZ, 2022)

Após a instalação da doença, devido às lesões e perda de néfrons, ocorre um aumento compensatório da taxa de filtração glomerular (TFG) de cada paciente, com o aumento da pressão intraglomerular dos néfrons remanescentes. O aumento do fluxo no capilar faz ocorrer um aumento da passagem de proteínas e assim, maior filtração das mesmas (NHANHARELLI, 2018)

Seu tratamento clínico tem caráter paliativo. O objetivo terapêutico é normalizar o equilíbrio hídrico, resolver as inadequações hemodinâmicas e promover a formação de urina. (PALUMBO, 2011).

Atualmente, devido processo evolutivos, permitiu o surgimento de algumas terapêuticas renais avançadas, como: terapia de substituição renal (diálise e hemodiálise), transplante renal e a terapia de células estaminais. Entretanto, estas técnicas apresentam algumas limitações como os

custos associados que são, muitas vezes, impeditivos da sua realização, a sua disponibilidade e o fato de requerem maior investigação (Jepson & Syme, 2017)

Na doença renal crônica, geralmente há destruição de todos os componentes estruturais renais. Sendo assim, nos estágios avançados de muitas nefropatias, é difícil ou até mesmo impossível definir a estrutura primariamente lesionada. (SERAKIDES e SILVA,2016)

As lesões renais, segundo Polzin (2011), podem ser representadas macro ou microscopicamente, fazendo-se necessário a utilização de técnicas de imagem para a detecção de alterações morfológicas macroscópicas, análise de amostras séricas ou de urina para uma análise funcional, e biópsia tecidual para a detecção de alterações histológicas do parênquima.

Desta forma, devido a relevância dos rins nos processos fisiológicos, bem como a manutenção da homeostasia do organismo, estudos para a determinação de parâmetros biométricos renais são fundamentais, já que estes podem servir de referência para futuras avaliações clínicas. As informações obtidas em estudos morfométricos determinam parâmetros que podem ser usados como referência tanto em estudos clínicos quanto para comparar possíveis alterações decorrentes de diversas enfermidades. Alguns deles podem ressaltar a importância da compreensão do funcionamento dos rins. (AGOPIAN, 2016)

Tanto na medicina, quanto na medicina veterinária, são necessárias diferentes colorações e metodologias adicionais para o diagnóstico das nefropatias, dentre as quais fazem parte a microscopia de luz (ML), a microscopia eletrônica de transmissão (MET) e a imunofluorescência (IF) (CRIVELLENTI *et al*, 2021)

## 2.5 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica, segundo Colville (2010), Chew, Dibartola e Schenck, 2012; Serakides e Silva, 2016; Fidalgo, 2019, pode ser caracterizada pela ocorrência de uremia e azotemia, devido às ocorrências Pré-renais, Renais e Pós-renais. A uremia se trata de um distúrbio bioquímico o qual ocorre elevação dos níveis de uréia e creatinina, entre outros, estando associado a sinais clínicos e lesões, por outro lado, a azotemia é um termo utilizado erroneamente como sinônimo de uremia, entretanto ele é referente apenas à elevação das concentrações de ureia e creatinina sanguíneas, sem apresentar sinais clínicos e lesões sistêmicas.

## 2.6 CAUSAS PRÉ-RENAIS

A ocorrência Pré Renal é devido diminuição do aporte sanguíneo para os rins, que pode ser devido insuficiência cardíaca congestiva, choque circulatório e hipovolemia (hemorragias e desidratação graves). Com isto, devido esta diminuição no suprimento sanguíneo e consequentemente perfusão renal a taxa de filtração glomerular é reduzida, restando desta maneira

no sangue as substâncias desnecessárias e tóxicas que deveriam ser eliminadas pela urina. (COLVILLE, 2010; SERAKIDES e SILVA, 2016)

Além disso, esta redução na vascularização pode resultar em isquemia, com consequente degeneração e necrose das células do epitélio tubular. Desta maneira, a azotemia pré renal pode ser suplantada pela azotemia de origem renal. Dificilmente irá ocorrer um processo de uremia pré-renal, uma vez que as causas citadas anteriormente podem levar o animal a óbito ou provocar nefrose isquêmica antes de causar uremia pré renal. Por isso, o mais comum é a ocorrência de azotemia pré renal (SERAKIDES e SILVA, 2016; FIDALGO, 2019)

## 2.7 CAUSAS RENAIIS

A ocorrência Renal ocorre devido a lesões agudas ou crônicas que irão refletir na redução da função renal a níveis incompatíveis com a normalidade. Desta maneira, a nível renal, as alterações mais importantes que ocorrem são a perda de néfrons funcionais e a diminuição da TFG. Esta diminuição acarreta na elevação das concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente seriam eliminadas do organismo através da excreção renal, como aminoácidos, peptídeos, amônia, amins alifáticas e aromáticas, creatinina, gastrina, renina, uréia, ácido úrico, glucagon, hormônio do crescimento, entre outras (SERAKIDES e SILVA, 2016; POLZIN, 2007)

E devido a esta elevação nas concentrações destas substâncias pode-se originar a denominada síndrome uremica, e que segundo Grauer (2007) e Rodriguez (2012) engloba desequilíbrio de água e sódio, anemia, intolerância a carboidratos, alterações neurológicas e do trato gastrointestinal, osteodistrofia, imunodeficiência e acidose metabólica.

Além disso, é importante lembrar das funções de formação hormonal como a eritropoetina ecatabolismo de diversos hormônios peptídicos, acarretando nas alterações hormonais refletindo na patogênese desta doença. (TREVISAN, 2016)

Justificando a ocorrência de osteodistrofia que ocorre secundariamente ao hiperparatiroidismo, devido à tentativa de manter as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo. A ocorrência de proteinúria e glomeruloesclerose, também pode ser justificada devido a elevação da TFG na tentativa de manter a funcionalidade adequada, desenvolvendo uma hiperfiltração, o que acarreta em lesão e perda néfrons funcionais (GRAUER, 2007; TREVISAN, 2016)

A hipertensão arterial sistêmica também pode contribuir para a perda progressiva de néfrons, causando lesões glomerulares irreversíveis através do aumento das pressões intraglomerulares e glomeruloesclerose. (GRAUER, 2007)

A insuficiência renal aguda caracteriza-se por azotemia (azotemia renal), entre outras alterações bioquímicas. A insuficiência renal crônica caracteriza se por uremia e pode ser utilizada como sinônimo de uremia renal (SERAKIDES e SILVA, 2016)

## 2.8 CAUSAS PÓS-RENAIS

A ocorrência Pós-renal pode ser devido obstrução completa do fluxo urinário, sendo as mais comuns em região de bexiga e uretra, sendo raramente a obstrução uretral bilateral, a qual apenas acarretará em azotemia ou uremia em casos que o rim contralateral estiver alterado. Podendo ser por causas intrínsecas ao trato urinário inferior, como urolitíase, tumores de bexiga e de uretra. Ou então fatores extrínsecas, como por exemplo tumores de útero, hiperplasia de próstata, prostatite grave e paralisia da bexiga causada por lesões da medula espinhal. (COLVILLE, 2010; SERAKIDES e SILVA,2016 )

## 2.9 CAUSAS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) EM GATOS

Dentre as causas de DRC em felinos, podemos citar a Nefrite túbulo-intersticial crônica de causa desconhecida, sendo o diagnóstico patológico mais comum. A Pielonefrite crônica ou Glomerulonefrite crônica, podendo ambas ser de difícil diferenciação histológica quando comparada a nefrite túbulo-intersticial crônica. Além disso, podemos citar: Amiloidose (de origem familiar em gatos Abissínios) e Doença renal policística (de origem familiar em gatos Persas). (CHEW, DIBARTOLA e SCHENCK, 2012)

Dentre outras causas também podemos citar: Nefropatia hipercalcêmica, Progressão depois de IRA, Uropatia obstrutiva crônica (como por exemplo a hidronefrose como consequência de urolitíase ureteral), Neoplasia (como por exemplo o linfoma renal), Acromegalia (excessiva produção do hormônio do crescimento) resultando em renomegalia. Nefrite piogranulomatosa devido à peritonite infecciosa felina (PIF), Nefropatia hipocalêmica (caliopênica). E por fim, devido a toxicidade crônica (associada a alimentos, drogas e toxinas ambientais) e Hipertensão primária sistêmica. (CHEW, DIBARTOLA e SCHENCK, 2012).

## 2.10 DISTÚRBIOS ACARRETADOS PELA DRC

### 2.10.1 Uremia

Os distúrbios bioquímicos da uremia caracterizam-se por alterações no controle do volume de fluidos extracelulares e do equilíbrio ácido básico e eletrolítico, no metabolismo de hormônios e na excreção de produtos oriundos do catabolismo proteico. (SCHENCK, 2012)

A uremia ocorre a partir da redução da TFG em 75%, o qual até o momento medidas adaptativas ,por néfrons intactos, foram realizadas com o objetivo de manutenção da função renal em níveis adequados. Entretanto, com este elevado comprometimento, acarretando em redução importante da TFG começa a ocorrer retenção de substâncias indesejáveis, como: sulfatos, fosfatos, ureia, ácido úrico, creatinina etc. Desta forma, a verificação das concentrações de ureia e

creatininasão importantes parâmetros nesta fase para avaliação renal. SERAKIDES e SILVA, 2016; CRIVELLENTI *et al*, 2021.

As toxinas urêmicas são referentes a qualquer composto que se acumulam em excesso devido à diminuição da função renal e contribui para os sinais clínicos de uremia.

Estas toxinas são compostos de guanidina, produtos do metabolismo bacteriano (como poliaminas, aminas alifáticas, indóis), mioinositol, oligoelementos e moléculas médias. (CHEW, DIBARTOLA e SCHENCK, 2012)

A uremia, sendo de origem renal ou não, pode acarretar em lesões extra renais e multissistêmicas em vários sistemas, como por exemplo sistema digestório (estomatite, glossite, esofagite ulcerativa e necrosantes, necrose de ponta de orelha (rara), gastrite ulcerativa e hemorrágica, pancreatite hemorrágica), sistema respiratório (edema pulmonar, mineralização do tecido conjuntivo subpleural dos espaços intercostais), sistema cardiovascular (endocardite atrial ulcerativa e mucoarterites), sistema locomotor e endócrino (osteodistrofia fibrosa, mandíbula de borracha). (SERAKIDES e SILVA, 2016; CRIVELLENTI *et al*, 2021)

No sistema urinário (rins fibrosados e mineralizados, podendo ocorrer nefrocalcinose), no sistema hematopoiético (a anemia arregenerativa na uremia ocorre devido ,não apenas redução na síntese de eritrócitos, mas também devido a hemólise e hemorragia), no sistema nervoso (animais podem não apresentar lesões macroscópicas, mas podem apresentar sinais neurológicos e motores, que caracterizam a encefalopatia urêmica). (SERAKIDES e SILVA, 2016; CRIVELLENTI *et al*, 2021)

### **2.10.2 Desidratação**

A desidratação provocada será desencadeada devido diminuição da reabsorção tubular e associada a perda de responsividade ao ADH, além de lesões em região medular dos rins, podendo se agravar devido vômitos e diarreia, que ocorrem em quadros de uremia. SERAKIDES e SILVA, 2016; CRIVELLENTI *et al*, 2021.

### **2.10.3 Acidose Metabólica**

A diminuição da secreção tubular provoca a retenção de potássio, que pode acarretar em cardiotoxicidade, e de íons hidrogênio, o acarreta no desequilíbrio ácido básico. Devido este desequilíbrio, associado a redução da produção de amônia pelos túbulos contorcidos distal e ducto coletor, associado a diminuição da reabsorção de íons bicarbonato, resulta em acidose metabólica. (SERAKIDES e SILVA; CRUZ, 2016)

#### **2.10.4 Deficiência de Vitamina D e Cálcio**

Devido lesão Renal a transformação do 25hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxicolecalciferol está comprometida devido o rim estar lesionado, resultando em formação deficiente da forma ativa da vitamina D. Com isto ocorre comprometimento da absorção intestinal de cálcio. Desta maneira, o déficit de cálcio pode levar à tetania (contrações espasmódicas dos músculos esqueléticos) e à fraqueza muscular. SERAKIDES e SILVA; PEREIRA, 2013; POLZIN *et al.*, 2016)

Esta redução das concentrações de cálcio no meio extracelular resulta no aumento da excitabilidade do sistema nervoso, devido ao aumento da permeabilidade da membrana axônica dos neurônios aos íons sódio. Com isto, o desencadeamento do potencial de ação fica facilitado, onde as fibras nervosas realizam descargas espontaneamente, com isto enviando uma série de impulsos nervosos encaminhados aos músculos esqueléticos, desencadeando as contrações musculares tetânicas. SERAKIDES e SILVA, 2016; POLZIN *et al.*, 2016)

#### **2.10.5 Retenção de Fósforo**

Devido os rins estarem impossibilitados de realizar a excreção de fósforo pela urina, ocorre o desenvolvimento de hiperfosfatemia e hipocalcemia absoluta, sendo esta redução de cálcio agravada pela impossibilidade pelos rins de conversão do 25 hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxicolecalciferol. SERAKIDES e SILVA, 2016; PEREIRA, 2013; CRUZ, 2016)

Além disso, as glândulas paratireoides são estimuladas a produção do paratormônio, ocorrendo com isto uma excessiva reabsorção óssea com objetivo de tentar equilibrar os níveis séricos de cálcio e fósforo. Entretanto, o paratormônio também aumenta a excreção renal de fósforo, porém, como os rins não respondem a ele, ocorre retenção de fósforo no organismo. Resultado em um quadro de hiperparatireoidismo secundário renal. SERAKIDES e SILVA, 2016; PEREIRA, 2013; CRUZ, 2016)

#### **2.10.6 Formação Deficiente de Eritropoetina**

Devido à lesão, os rins passam a ter a habilidade de formação de eritropoetina comprometida, acarretando em síntese minimizada de eritrócitos pela medula óssea, refletindo conseqüente em uma anemia arregenerativa, possuindo aspecto variável com relação à gravidade. (SERAKIDES e SILVA, DiBARTOLA; WESTROPP, 2015)

## 2.11 DIAGNÓSTICO

A frequência de diagnóstico tem aumentado significativamente na última década. O aumento acentuado da prevalência da DRC pode ser a uma melhoria no reconhecimento da doença ou a um verdadeiro aumento da sua incidência na população felina. (VALENTE, 2019)

Para a identificação da insuficiência renal pode-se realizar : anamnese, exames complementares como radiografias, ultrassonografia abdominal, exames laboratoriais (**Tabela 2**), como: hemograma, bioquímica sérica e urinálise. Infelizmente, o diagnóstico geralmente tende a ocorrer apenas nas fases mais avançadas da doença devido ao aparecimento dos sinais clínicos (**Tabela 1**) que são acarretados pela grande perda da função renal. (GUSSO, 2021; MARCUZ, 2022)

## 2.12 SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas (Tabela 1) da doença nem sempre são evidentes ou podem nem mesmo existir, sendo este o caso dos pacientes assintomáticos. (KOGIKA et al., 2015). No que diz respeito à anamnese dos felinos com DRC, a poliúria e a polidipsia são os sinais que os proprietários mais facilmente reconhecem, apesar de estes surgirem apenas quando a capacidade de concentrar urina já está perdida e se verifica uma perda de 67% da função renal. O início e a apresentação dos episódios clínicos e bioquímicos que ocorrem em pacientes com DRC podem variar, dependendo da natureza, gravidade, duração, velocidade de progressão da afecção subjacente, presença de enfermidade coexistente, mas não relacionada com a idade e espécie do paciente, e administração de agentes terapêuticos (POLZIN et al., 2010). Alguns animais acometidos pela DRC podem apresentar manifestações clínicas como perda de peso corporal e massa muscular, poliúria e polidipsia, hiporexia ou até mesmo 13 anorexia, vômito, halitose, gastroenterite e ulcerações gástricas (BARTGES, 2012)

Tabela 1. Aspectos da doença renal crônica

Anemia arregenerativa
Apetite diminuído com mais de 3 meses de evolução
Azotemia
Diminuição do tamanho renal
Halitose urêmico
Osteodistrofia renal
Pelame ressequido e quebradiço
Perda de peso corporal por mais de 3 meses
Presença de poliúria e polidipsia por mais de três meses
Sinais clínicos discretos

Fonte: adaptado de Polzin, 2011.

## 2.13 EXAMES COMPLEMENTARES

Nos exames complementares deve-se utilizar testes que avaliem a capacidade de concentração renal, permeabilidade glomerular e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. Com o emprego de tais testes é determinado o grau de comprometimento renal do paciente e o estadiamento das lesões. (SILVA; MARCUSSO, 2017)

Dentre algumas alterações mais comuns, observamos a azotemia e a hiperfosfatemia na bioquímica sérica durante o avanço da doença renal crônica (DRC), sendo resultantes da redução da taxa de filtração glomerular (TFG). (GARCIA, 2011)

Assim, atualmente o diagnóstico laboratorial de Lesão Renal é extensamente realizado por meio de bioquímica sérica da creatinina, entretanto, esta não possui capacidade de detecção de graus leves de perda da função renal, decorrente de sua baixa sensibilidade, inviabilizando sua mensuração como método de diagnóstico precoce, sendo viável em pacientes com redução a partir de 75% na TFG, indicando acometimento renal de intensidade moderada a grave. O classificando como um marcador tardio devido negligência dos estágios iniciais da lesão. (POLETTTO, 2016; PAIVA, 2018).

Além disso, a creatinina sofre interferência de diversos fatores que independem dos rins, como o tempo de alimentação, o índice de massa muscular e a idade, o que compromete seu papel como marcador desse órgão. (PAIVA, 2018)

A concentração sérica de creatinina não é capaz de detectar graus leves de perda da função renal, decorrente da sua baixa sensibilidade, inviabilizando sua mensuração como método de

diagnóstico precoce, sendo viável em pacientes com redução a partir de 75% na TFG, indicando acometimento renal de intensidade moderada a grave. (POLETTI, 2016).

Tabela 2 - Exames laboratoriais complementares para o diagnóstico da doença renal crônica felina.

Marcadores sanguíneos	Marcadores urinários	Imagenologia
Acidose metabólica	Diminuição da gravidade urinária	Modificação de tamanho e contorno renal
Elevação na concentração da ureia	Proteinúria	Alterações na densidade do parênquima renal
Elevação da concentração de creatinina sérica	Cilindrúria	Mineralização tecidual
Hiperfosfatemia	Cistinúria	
Hipercalcemia ou hipocalcemia	Alteração no pH urinário	
Hipoalbuminemia		

Fonte: adaptado de Polzin, 2011.

## 2.14 ESTADIAMENTO DA DRC PELA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE INTERESSE RENAL (IRIS) 2023

Assim, o diagnóstico e manejo da DRC, devido ser uma realidade rotineira na prática clínica de pequenos animais, pode ser classificado em estágios pela IRIS (International Renal Interest Society), que formulou as diretrizes da DRC para realização de um estadiamento e tratamento dos pacientes, padronizando práticas de manejo e de diagnóstico. Essa classificação considera os estágios da doença de acordo com o tempo de evolução e a presença de marcadores de lesão renal (CHEW, DIBARTOLA e SCHENCK, 2012; VALENTE, 2019; OLIVEIRA, 2020)

Este planejamento para a classificação da Doença Renal traçado pela IRIS, teve o objetivo de amparar a aplicação de orientações clínicas adequadas para o diagnóstico, a terapêutica e o prognóstico dessa doença. De forma a permitir um correto conhecimento da evolução da lesão renal, assim pacientes com enfermidades que predisõem a DRC, sem alterações clínicas e laboratoriais, são considerados no estágio 01 (DALTON, 2011)

Esse sistema de estadiamento continuará evoluindo através de novas pesquisas e novos estudos clínicos, no sentido de diagnosticar antecipadamente a doença renal, que permitirá a instituição de medidas preventivas, de tratamento e de monitorização, os quais retardarão a progressão da doença, deixando melhor a qualidade de vida dos pacientes doentes renais. (GUSSO, 2021).

O estadiamento da doença renal crônica (DRC) é realizado após o diagnóstico de DRC, a fim de facilitar o tratamento adequado e o monitoramento do paciente. O estadiamento baseia-se

inicialmente na creatinina sanguínea em jejum ou SDMA sanguíneo também em jejum, avaliada em pelo menos duas ocasiões no paciente estável. O SDMA pode ser um marcador mais sensível que é menos impactado pela perda de massa corporal magra. É importante salientar que o paciente deve estar hidratado e estável. Após isto, o felino poderá ser subestadiado com base em proteinúria e pressão arterial sistêmica. (IRIS, 2023).

Tabela 3. Estadiamento da DRC com base nas concentrações de creatinina e SDMA no sangue

CÃES Creatinina sanguínea  SDMA	GATOS Creatinina sanguínea  SDMA	COMENTÁRIOS
<125 µmol/l <1.4 mg/dl  <18	<140 µmol/l <1.6 mg/dl  <18	Creatinina sanguínea normal ou aumento normal ou leve SDMA de sangue. Alguma outra anormalidade renal presente (como, capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável (em gatos, não em cães), palpação renal anormal ou achados de imagem renais, proteinúria de origem renal, biópsia renal anormal resultados, aumentando a creatinina sanguínea ou SDMA concentrações em amostras coletadas em série). Persistentemente concentração elevada de SDMA no sangue (>14 µg/dl) pode ser usado para diagnosticar DRC precoce
125 – 250 µmol/l 1.4 – 2.8 mg/dl  18 - 35	140 – 250 µmol/l 1.6 – 2.8 mg/dl  18 - 25	Creatinina normal ou levemente aumentada, azotemia renal leve (a extremidade inferior da faixa está dentro das faixas de referência para creatinina para muitos laboratórios, mas a insensibilidade de concentração de creatinina como um teste de triagem significa que pacientes com valores de creatinina próximos ao limite superior limite de referência frequentemente apresentam falha excretora). levemente SDMA aumentado. Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
251 – 440 µmol/l 2.9 – 5.0 mg/dl  36 - 54	251 – 440 µmol/l 2.9 – 5.0 mg/dl  26 - 38	Azotemia renal moderada. Muitos sinais extrarrenais podem ser presentes, mas sua extensão e gravidade podem variar. Se sinais estão ausentes, o caso pode ser considerado como estágio inicial 3, enquanto a presença de muitos ou marcados sinais sistêmicos pode justificar a classificação como estágio avançado 3.
>440 µmol/l >5.0 mg/dl  >54	>440 µmol/l >5.0 mg/dl  >38	Aumento do risco de sinais clínicos sistêmicos e urêmicos crises

Tabela 3. Estadiamento da DRC com base nas concentrações de creatinina e SDMA no sangue. IRIS (2023). Adaptado por Rafaela Cristina

Tabela 4. Subestadiamento por Proteinúria

CÃES (VALORES)	GATOS (VALORES)	SUBESTÁGIO
<0.2	<0.2	Não proteinúrico
0.2 to 0.5	0.2 a 0.4	proteinúrico limitrofe
>0.5	>0.4	proteinúrico

Fonte: Adaptado de Iris (2023).

Pacientes caninos e felinos com persistência de de proteinúria devem ser reavaliados em 2 meses e reclassificados conforme apropriado. Os veterinários podem oferecer tratamento para

gatos persistentemente na faixa proteinúrica limítrofe ou microalbuminúria, considerando a associação com proteinúria desse nível e doença renal progressiva no gato (consulte as diretrizes de tratamento). A proteinúria pode diminuir à medida que a disfunção renal piora e, portanto, pode ser menos frequente em cães e gatos nos estágios 3 e 4. A resposta a qualquer tratamento administrado para reduzir a hipertensão glomerular, pressão de filtração e proteinúria deve ser monitorada em intervalos usando UP/C. IRIS (2023)

Tabela 5. Subestadiamento por pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mm Hg)	Pressão arterial Subestágio	Riscos futuros de Danos aos Órgãos alvos
<140	Pressão normal	Mínimo
140 – 159	Pré- Hipertenso	Baixo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
≥180	Severamente Hipertenso	Alto

Fonte: Adaptada de Iris (2023).

Pacientes caninos e felinos devem ser avaliados por múltiplas medições. A classificação final deve basear-se em múltiplas determinações da pressão arterial sistólica, preferencialmente feitas durante visitas repetidas do paciente à clínica em dias separados, mas aceitável se durante a mesma visita, com pelo menos 2 horas de intervalo, entre as determinações. Os pacientes são subestadiados por pressão sanguínea sistólica de acordo com o grau de risco de lesão de órgão-alvo e se há evidência de lesão de órgão-alvo ou complicações. IRIS (2023)

## 2.15 REVISÃO DO ESTADIAMENTO E SUBESTADIAMENTO APÓS O TRATAMENTO

O estágio e os subestágios atribuídos ao paciente devem ser revistos adequadamente à medida que as mudanças ocorrem. Como por exemplo, um aumento substancial na concentração de creatinina ou SDMA no sangue pode justificar a reatribuição a um estágio superior. Ou então, em pacientes atribuídos com tratamento anti-hipertensivo (ou antiproteinúrico) a classificação dele na reavaliação deve ser ajustada de acordo com a necessidade, indo de acordo com a nova pressão arterial, em vez do estado original anteriormente. IRIS (2023)

## 2.16 TRATAMENTO

Segundo Iris (2023), todos os tratamentos para doença renal crônica (DRC) precisam ser adaptados para cada paciente. Sendo ideal o acompanhamento seriado desses pacientes e o tratamento adaptado de acordo com a resposta ao tratamento.

Segundo Crivellenti (2015), o tratamento pode ser constituído de antieméticos (em casos devômitos), emprego de fluidoterapia e hidratação, onde animais em estágio 3 e 4 podem não conseguir compensar a poliúria com a polidipsia, tornando eles cronicamente desidratados (hiporexia, constipação, azotemia pré-renal, e pré-disposição a injúria renal aguda). Por isso é importante o emprego de sonda esofágica ou via subcutânea para administração de água e eletrólitos. Deve-se realizar também o controle da hipertensão, podendo inicialmente utilizar um bloqueador de cálcio. Necessário controle da hiperfosfatemia, tratamento da hipocalcemia, controlada hipocalcemia, tratamento da proteinúria (U-P/C aumentada).

Deve-se também, segundo Crivellenti (2015), realizar tratamento da anemia, podendo ser por meio da suplementação de vitaminas hidrossolúveis, uso de protetores de mucosa, suplementação com ferro, terapia hormonal ou então transfusão sanguínea. Deve-se realizar o tratamento contra acidose metabólica, contra infecção do trato urinário (mais raro em comparação aos cães, e deve ser norteadada por resultados de cultura e antibiograma), emprego de hemólise e diálise peritoneal quando necessário, e em últimos casos realização de transplante renal .

Pesquisas têm demonstrado que dietas com alto teor de proteínas aumentam a filtração glomerular, causam hiperemia renal e aumentam o volume renal por causar hipertrofia do epitélio tubular e aumento do volume glomerular. Esses efeitos são mediados pelo aumento do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1). A hiperfiltração é resultante de uma vasoconstrição na arteríola eferente, que, conseqüentemente, aumenta a pressão glomerular; contudo, este aumento da pressão nos capilares glomerulares predispõe à lesão glomerular. Em pacientes que sofrem de doença renal, dietas com baixo teor proteico apresentam efeito protetor sobre a função renal, reduzindo a formação de metabólitos tóxicos, como fosfato, ácido úrico e uréia.(SERAKIDES e SILVA, 2016)

Em gatos, segundo Crivellenti (2015), cuja anorexia persiste há mais de 3 dias, deve-se utilizar tubos esofágicos ou gástricos, representando uma importante diferença em comparação aos cães.

Estudos com animais e humanos realizado por Ramezani (2014), apontam o uso de prebióticos e probióticos, verificando que eles podem desempenhar papéis terapêuticos para manutenção de uma microbiota intestinal metabolicamente equilibrada e reduzir a progressão de pacientes com DRC com complicações associadas a uremia.

## 2.17 BIOMARCADOR RENAL: SDMA (DIMETILARGININA SIMÉTRICA)

A Dimetilarginina Simétrica (SDMA, do inglês Symmetric Dimethylarginine), é uma das moléculas mais atuais e recentemente inserida na avaliação renal na clínica de pequenos animais, principalmente quando o objetivo é o acesso precoce a DRC. (PAIVA, 2018)

A SDMA é uma molécula pequena, medindo em torno de 202 Da, advinda da metilação intracelular do aminoácido arginina, isolada pela primeira vez há 48 anos, a partir da urina de humanos (KAKIMOTO e AKAZAWA, 1970). Na medicina veterinária, a SDMA foi estudada pela primeira vez há 12 anos, visando uma correlação com LR (PEDERSEN, 2006; TATEMATSU et al., 2007).

A Dimetilarginina Simétrica resulta da metilação proteica, sendo, aproximadamente, 90% excretada pelos rins, não existindo reabsorção tubular (Braff, Obare, & Yerramilli, 2014; El-Khoury et al., 2016). Desta maneira, como abordado por Braff et al. (2014), a sua concentração sérica está intimamente correlacionável com a Taxa de Filtração Glomerular. A SDMA é uma apresentação metilada da arginina, originária após proteólise enzimática no interior de células nucleadas, lançada na circulação sanguínea, para posterior excreção renal, diretamente correlacionada à TFG, sem sofrer as interferências extrarrenais, como ocorre a CRs (BURESOVA et al., 2019).

Uma pesquisa abrangendo 18 estudos em humanos verificou que a SDMA se correlacionou fortemente com os principais marcadores de função renal, principalmente a creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) e a Taxa de Filtração Glomerular, sendo considerada, portanto, um marcador endógeno de função (KIELSTEIN et al., 2006). Assim, em estudos para realização em cães e gatos, foi verificada a mesma correlação, sendo proposta, semelhantes aos humanos, como marcador endógeno de funcionamento renal (PEDERSEN, 2006; JEPSON et al., 2008; BRAFF et al., 2014; NABITY et al., 2015; HALL et al., 2016).

A SDMA, como relatado anteriormente, se trata de um novo biomarcador renal, preciso, utilizado para calcular a Taxa de Filtração Glomerular (TGF), inicialmente estimado e utilizado em humanos, sendo mais sensível do que creatinina sérica para avaliar a disfunção renal (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016), incluído como parte das diretrizes IRIS, modificadas em 2015, para estadiamento da DRC precoce e avançada (HALL et al., 2017), permitindo um diagnóstico precoce de pacientes no estágio IRIS I (Hall, Yeramilli & Obare 2014)

Em 2015, a SDMA foi incorporada às diretrizes de estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) da International Renal Interest Society (IRIS), que a reconheceu como um teste de função renal complementar a determinação da creatinina sérica na avaliação dos pacientes renais (RELFORD et al., 2016). Desta maneira, a SDMA se apresenta como um biomarcador interessante para diagnóstico precoce da DRC, tanto em cães como em gatos, embora mais estudos sejam

necessários para uma melhor compreensão de sua ação e determinação de possíveis influências extra-renais.

Um fato relevante para emprego a SDMA seria para realização do diagnóstico da doença renal crônica (DRC) em gatos portadores de hipertireoidismo, uma vez que esta enfermidade acarreta em aumento na Taxa de Filtração Glomerular e redução da massa muscular, encobrendo os níveis de creatinina sérica, podendo silenciar e dificultar a identificação da Lesão Renal (BOAG et al., 2007; PETERSON, 2016).

Seguindo esta linha de raciocínio, Peterson et al. (2016) propôs a utilização da SDMA nesses casos, entretanto em apenas um terço dos 206 felinos avaliados o teste foi efetivo em prever a azotemia, apesar de ter sido um marcador mais sensível em antever a elevação da creatinina. De maneira semelhante a ideia desse estudo, um informativo da IDEXX® apresentou dados de uma pesquisa retrospectiva, na qual em uma população de 2.000 pacientes felinos doentes renais crônicos e hipertireoideos, a SDMA foi capaz de identificar em 20,6% a DRC em oposição aos 3,5% da creatinina sérica.

A literatura relata sobre a utilização da SDMA não apenas para avaliação das injúrias renais de cunho crônico, mas também para detecção de outras alterações, como injúrias agudas e em pacientes portadores de cálculos renais, entretanto não permitindo a distinção entre as enfermidades (HALL et al., 2014a; DAHLEM et al., 2017; HALL et al., 2017). Além disso, segundo Nabity et al. (2015), este marcador também apresenta capacidade de acompanhamento da progressão da injúria, podendo ser utilizado para este objetivo.

Recentemente, Pelander et al. (2019), realizam um estudo para a comparação do desempenho no diagnóstico global da SDMA e da creatinina sérica para a detecção da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) quando sofresse redução, observando com isto que os dois respectivos marcadores apresentavam um valor diagnóstico similar.

Assim, para creatinina sérica (CRs) e SDMA supõe-se a existência de uma correlação não linear com a TFG, sendo que conforme houver diminuição da velocidade de filtração, haverá uma elevação sérica em ambos marcadores. No entanto, o valor de um marcador não influenciará diretamente o resultado do outro, podendo o nível de CRs ainda não ser notado enquanto o da SDMA já se mostrar preocupante (BURESOVA et al., 2019; PETERSON et al., 2018).

É importante trabalhar o pensamento, de que, provavelmente, nenhum marcador utilizado de maneira individual seja suficiente para avaliar a função e o dano renal. Assim, [para execução e construção de um diagnóstico da DRC deve-se levar em consideração múltiplos achados, como: apresentação clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem (POLZIN, 2011; RELFORD et al., 2016, (HOKAMP e NABITY, 2016). Assim, neste contexto, os marcadores podem auxiliar na detecção precoce de tais evidências (POLZIN, 2011) .

Pensando neste contexto, um teste precoce para triagem de pacientes com suspeita de doença renal crônica é importante para que se possa iniciar intervenções o mais rápido possível, buscando-se o retardo da progressão da doença (HALL et al., 2014b; HOKAMP e NABITY, 2016)

Segundo Hall et al. (2014a), o aumento da SDMA ocorre, em média, 17 meses antes da creatinina sérica. Estudos sugerem, ainda, que não é influenciada pela massa muscular em cães e gatos (Hall et al., 2014b, 2015; Nabity et al., 2015). Desta forma, deve-se suspeitar de Doença Renal Crônica precoce quando a SDMA está elevada e a creatinina sérica sem alterações. Assim sendo, a medição deste biomarcador é recomendada no diagnóstico de gatos não azotêmicos e em casos de atrofia muscular (Polzin, 2016).

Reis (2019) realizou em seu trabalho realizou uma pesquisa para avaliar o comportamento dos biomarcadores renais dimetilarginina simétrica (SDMA), creatinina sérica (CRs) e a relação proteína:creatinina urinária (UPC) em gatos aparentemente saudáveis e gatos portadores de doença renal crônica. Onde verificou que, para gatos sintomáticos para DRC será necessário o subestadiamento pelos critérios da IRIS (2017) (UPC, CRs, PAS e SDMA) e execução de medidas de renoproteção como tentativa de controle da progressão da DRC presente. E para os gatos aparentemente saudáveis, o comportamento da SDMA deu-se dentro da normalidade para a espécie, com um valor de creatinina urinária (UPC) limítrofe, sugerindo monitoramento e acompanhamento trimestral ou semestral, conforme avaliação clínica.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com as informações acima, ressaltando todas as funções indispensáveis dos rins, observa-se a importância de estudos e pesquisas de novas formas alternativas para avaliação e diagnóstico de patologias do sistema urinário em felinos, principalmente a doença renal crônica. Sendo possível desta forma, por meio da utilização de marcadores precoces, garantir uma maior longevidade aos felinos, conservando o bem-estar e condição de vida. Vale ressaltar que mesmo sendo um biomarcador promissor, de acordo com dados da literatura, é necessário a união de outros parâmetros para realização do diagnóstico de DRC, não utilizando individualmente o SDMA.



## REFERÊNCIAS

- AGOPIAN, Rafael G. et al. Estudo morfométrico de rins em felinos domésticos (*Felis catus*). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 36, p. 329-338, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/kZzrCtTkMNz37qxTLHjHdPg/?lang=pt>
- ANJOS, T. M. Nefrologia em medicina felina. In: SANTOS, K. K. F. Guia prático de nefrologia em cães e gatos. Rio de Janeiro: L. F. Livros, p. 109-142, 2014.
- BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 42, p. 669-692, 2012.
- BOAG, A. K. et al. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Veterinary Record*, v. 161, n. 21, p. 711–715, 2007
- BRAFF, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., & Yerramilli, M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med.*, 28(6), 1699-701, 2014
- BURESOVA, E.; STOCK, E.; PAEPE, DAMINET, D.; STAMMELEER, L.; VANDERMEULEN, E.; SMETS, P.; DUCHATEAU, L.; LEFEBVRE, H.P. Assessment of symmetric dimethylarginine as a biomarker of renal function in hyperthyroid cats treated with radioiodine. *J Vet Intern Med*, v. 33, n. 2, p. 516 – 52, 2019.
- CARVALHO, Marileda, Bonafim. *Semiologia Veterinária. A arte do Diagnóstico*. Editora Roca, 4 ed. pág. 1132 - 1179. Rio de Janeiro - RJ, 2020.
- CHEW, D.J; DIBARTOLA, S. P; SCHENCK, P. A. *Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato*. Editora Elsevier; 2ª edição, pág. 145-148, 2012.
- CRIVELLENTI, L. Z.; ALVARENGA, A, W, O; MAGALHÃES, L, F; SILVA, G, E, B. *Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos*. Crivellenti LZ, Giovaninni. *Histopatologia do sistema urinário*. São Paulo: MedVep, p. 13-19, 2021.
- CRIVELLENT, LEANDRO, Z; CRIVELLENT, SOFIA, B *Casos de Rotina em medicina veterinária de pequenos animais*. Editora MedVet, 2ª ed, 2015.
- COLVILLE, JOANN. *Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária*. Editora Elsevier, 2ed, Pág. 774- 802, 2010.
- CRUZ, Debora Carneiro da. *Distúrbios ácido-base e eletrolíticos de cães e gatos com doença renal crônica*. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Veterinária. Curso de Medicina Veterinária. Porto Alegre, 2016.
- DAHLEM, D. P. et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 31, n. 3, p.799–804, 2017.
- DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(1), 8–11, 2011. <https://doi.org/10.1590/s1676-24442011000100001>.
- DEBRUYN, K.; PAEPE, DAMINET, D.; DAMINET, S.; COMBES, A.; DUCHATEAU, L.;



PEREMANS, K.; SAUNDERS, J.H. Comparison of renal ultrasonographic measurements between healthy cats of three cat breeds: Ragdoll, British Shorthair and Sphynx. *J Feline Med Surg*, local republicação, v. 15, n. 6, p. 478 – 482, jun. 2013.

DiBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Insuficiência renal aguda e crônica. In: NELSON, R. W.; COUTO, G. (ed.). *Medicina interna de pequenos animais*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 44, p. 663-679, 2015.

DYCE, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. The urogenital apparatus. In K. M. Dyce, W. O. Sack & C. J. G. Wensing (Ed.), *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4. ed. Missouri: Saunders Elsevier, cap. 5, pag. 167-215, 2010

EL-KHOURY, J. E. et al. A simple and fast liquid chromatography-tandem mass spectroscopy method for the measurement of underivatized L-arginine, symmetric dimethylarginine and asymmetric dimethylarginine and establishment of reference ranges. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, Heidelberg, v. 402, n. 2, p. 771-779, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124751>.

EVANS, H. E.; DE LAHUNTA, A. The abdomen, pelvis, and pelvic limb. In: EVANS, H.E.; DE LAHUNTA, A. *Guide to the dissection of the dog*. Missouri, 7a ed.: Elsevier. p. 137-206, 2010.

FEITOR, Bárbara Durão et al. Biomarcadores de doença renal crônica e a sua relação com um instrumento de qualidade de vida nos gatos. Dissertação de Mestrado, 2021 Disponível: [https://recil.ensinulosofoa.pt/bitstream/10437/12659/1/VF\\_DURA%cc%83O\\_Ba%cc%81rbara\\_MIMV\\_2021\\_1de1.pdf](https://recil.ensinulosofoa.pt/bitstream/10437/12659/1/VF_DURA%cc%83O_Ba%cc%81rbara_MIMV_2021_1de1.pdf)

FINCH, N. & HEIEN, R. Early detection of chronic kidney disease. In J. Elliott, G. F. Grauer & L. Westropp (Ed.), *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology* (3rd ed.). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, cap.10, pág. 130- 142, 2017

GARCIA, Fernanda Figueiredo. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA FUNÇÃO RENAL DE CÃES E GATOS. Monografia para aprovação em curso de Especialização em Residência em Medicina Veterinária. Escola de Veterinária – UFMG, Belo Horizonte, 2011. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31604/1/Fernanda%20Figueiredo%20Garcia\\_R1.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31604/1/Fernanda%20Figueiredo%20Garcia_R1.pdf)

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

GRAUER, G.F, ATKINS, C.E. Feline chronic kidney disease and systemic hypertension. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Spain, 2007.

GUSSO, Ana Bianca; DA CUNHA MAZUTTI, Monique Luisa. Doença renal crônica em gatos: importância dos estádios e do diagnóstico precoce: revisão de literatura. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG*, v. 4, n. 1, 2021. Disponível em: <https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ABMVFAG/article/view/400/495>

HAGIWARA, Mitika Kuribayashi. *Cunningham tratado de fisiologia veterinária*. [Revisão Técnica]. Cunningham tratado de fisiologia veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

HALL, J. A. et al. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. *PloS One*, San Francisco, v. 12 n. 4, e0174854, 2017.



Hall, J. A., Yeramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. Comparison of serum symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.*, 28(6), 1676-1683, 2014a

HALL, J. A. et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine, Malden*, v. 29, n. 3, p. 808-814, 2015.

HALL, J. A. et al. Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, n. 3, p. 794–802, 2016.

HOKAMP, J.A.; NABITY, M.B. Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, v.45, n.1, p.28-56, 2016.

IRIS. International Renal Interest Society. Estadiamento Iris da DRC. Reino Unido, 2023. Site: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>

JEPSON, R. E. et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine. p. 317–324, 2008.

JEPSON, R. & SYME, H. Management of chronic kidney disease. In J. Elliott, G. F. Grauer & J. L. Westropp (Ed.), *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology* (3rd ed.). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. 23:263- 277, 2017

KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'- G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry*, v. 245, n. 21, p. 5751–5758, 1970.

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

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C.R. Doença Renal Crônica. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015

KONIG, H. E., Maierl, J., & Liebich, H. G. *Systema Urinarium*. In H. E. König & H. G. Liebich (Eds.), *Veterinary anatomy of domestic mammals*, 6th Edition (pp. 399-412). São Paulo, Brasil: Artmed, 2016.

KÖNIG, Horst Erich; LIEBICH, Hans-Georg. *Anatomia dos Animais Domésticos-: Texto e Atlas Colorido*. Editora Artmed; 7ª edição, 2021.

LANGSTON, C. E. & EATROFF, A. Chronic Kidney Disease, Overt (Symptomatic). In L. A. Cohn & E. Côté (Eds.), *Côté's Clinical Veterinary Advisor Dogs and Cats 4th Edition*. St. Louis, Missouri: Elsevier, pág, 169- 171, 2020.

LOURENÇO, P. P.; ALBUQUERQUE, K. D. O uso da dimetilarginina simétrica (SDMA) no diagnóstico e estadiamento da doença renal crônica em felinos: revisão de literatura. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 17, n. 2, p. 24- 33, 7



ago, 2019. Disponível em: <https://revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/37918>

LUCCA, Bruno, GENARO, Gelson. Bem estar de felinos domésticos: Uso de ferramentas animadas no combate ao estresse. XV Encontro de Iniciação Científica do Centro Universitário Barão de Mauá Anais, v. 7, 2022. Disponível: <https://api3.baraodemaua.br/media/23791/bruno-lucca.pdf>

MANIAKI, E., & FINCH, N. Chronic kidney disease in cats and dogs: managing proteinuria. *InPractice*, 40(7), 266-280, 2018.

MARCUZ, Luciana Wancura; BRUCH, Daniela. DOENÇA RENAL CRÔNICA EM FELINOS: REVISÃO DE LITERATURA. Anais do EVINCI-UniBrasil, v. 8, n. 1, p. 326-334, 2022. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/anaisvinci/article/view/6445>

MARINO, C. L., Lascelles, B. D., Vaden, S. L., Gruen, M. E., & Marks, S. L. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.*, 16(6), 465– 72, 2014

MORAILLON, Robert *et al.* Manual elsevier de medicina veterinária. Elsevier Brasil, 2013. Disponível: [https://www.ufrb.edu.br/ccaab/images/AEPE/Divulga%C3%A7%C3%A3o/LIVROS/Manual\\_Elsevier\\_de\\_Veterin%C3%A1ria\\_Diagn%C3%B3stico\\_e\\_Tratamento\\_de\\_C%C3%A3es\\_Gatos\\_e\\_Animais\\_Ex%C3%B3ticos\\_-\\_7%C2%AA\\_Edi%C3%A7%C3%A3o\\_-\\_Robert\\_Moraillon\\_-\\_2013-compactado.pdf](https://www.ufrb.edu.br/ccaab/images/AEPE/Divulga%C3%A7%C3%A3o/LIVROS/Manual_Elsevier_de_Veterin%C3%A1ria_Diagn%C3%B3stico_e_Tratamento_de_C%C3%A3es_Gatos_e_Animais_Ex%C3%B3ticos_-_7%C2%AA_Edi%C3%A7%C3%A3o_-_Robert_Moraillon_-_2013-compactado.pdf)

NABITY, M. B. et al. Symmetric Dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a Marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 1036-1044, 2015.

NHANHARELLI, J. P. Avaliação da eficácia da terapia com células-tronco renais, oriundas do metanéfro de gato doméstico, no tratamento da doença renal crônica em felinos. Dissertação mestrado da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018. Disponível:

OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no diagnóstico precoce da insuficiência renal crônica em cães e gatos. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Disponível em <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/38106>

PALUMBO, M. I. P.; MACHADO, L. H. A. de.; ROMÃO, F. G. Manejo da insuficiência renal aguda em cães e gatos. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 1, p. 73-76, jan./jun. 2011. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/3747-11992-1-PB-3.pdf>

PAIVA, Thaís Ribeiro Penna. Marcadores precoces de lesão renal em cães e gatos domésticos: revisão de literatura. 2018.

PAZ, Gabriela de Menezes *et al.* Nefrologia em medicina felina. *Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia*, nº 82 - dezembro de 2016. Disponível: <https://www.vet.ufmg.br/ARQUIVOS/FCK/file/editora/caderno%20tecnico%2082%20medicina%20de%20felino.pdf>



PEDERSEN, L. G. Body size , but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation , influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. v. 80, p. 336–342, 2006.

PELANDER, L.; HÄGGSTRÖM, J.; LARSSON, A.; SYME, H.; ELLIOTT, J.; HEIENE, R.; INGRID LJUNGVALL, I. Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.33, n.1, p. 630-639, 2019.

PETERSON, M. E.; CASTELLANO, C. A.; RISHNIW, M. Evaluation of Body Weight, Body Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, n. 6, p. 1780–1789, 2016.

PETERSON, M.E.; VARELA, F.V.; RISHNIW, M.; POLZIN, D.J. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*, v. 32, n. 1, p. 295 – 304, 2018.

POLETO, J. Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos. 2016. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica de Felinos Domésticos) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8 ed, pág. 4693-4734, St. Louis: Elsevier, 2016.

POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine*. Vol 2. (7th ed.). St. Louis: Saunders. p. 1822-1872, 2010.

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

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In J. Bartges & D. J. Polzin (Ed.), *Nephrology and Urology of Small Animals* (2nd ed.). UK: Wiley-Blackell. cap.48, pág 431– 471, 2014. doi:10.1002/9781118785546.ch48.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8 ed, pág. 4693-4734, St. Louis: Elsevier, 2016.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman & E. Côté (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed.). Missouri: Saunders Elsevier. 324:4693-4734, 2017.

RAMEZANI, A., RAJI, D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted intervention. *J Am Soc Nephrol*, 25: 657-670, 2014.

REECE, William O. ANATOMIA FUNCIONAL E FISIOLOGIA DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS. ROCA, São Paulo, 3 ed, 2008.

REECE, William O. Anatomia funcional e fisiologia dos animais domésticos. Editora Roca, 2008.

REECE, W. O. Dukes–Fisiologia dos Animais Domésticos. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 13ed., pág. 361- 437, 2017.

K.M. Dyce. Tratado de Anatomia Veterinária. Editora GEN Guanabara Koogan; 5ª edição, 2019



REIS, G. F. M. Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica. 71 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019. Disponível em:

[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/183136/reis\\_gfm\\_dr\\_araca\\_int.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/183136/reis_gfm_dr_araca_int.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 941-960, 2016.

RITTER, Lilian Aparecida. Doença renal crônica em felinos: utilização da dimetilarginina simétrica para o diagnóstico precoce e estadiamento. 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/200168>

RODRIGUEZ, O.C. MANUAL DE NEFROLOGIA E UROLOGIA CLÍNICA CANINA E FELINA. 1ª ed. São Paulo: MedVet; 2012. 246. Capítulo 15, Estadiamento e tratamento da doença renal crônica; pág 161-178., 2012.

ROUDEBUSH, P., POLZIN, D. J., ROSS, S. J., TOWELL, T. L., ADAMS, L. G. & FORRESTER S.D. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence?. *J Feline Med Surg*, 11(3), pág 195-210, 2011.

SCHOLTEN, A. D. Particularidades comportamentais do gato doméstico. 55 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

Disponível:

<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/170364/001050568.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

SERAKIDES , Rogéria; SILVA, Juneo, Freitas. *Patologia Veterinária*. Ed. Roca, Brasil, 2ª ed, 460- 530, 2016.

SILVA, M. O.; MARCUSSO, P. F. Estadiamento da insuficiência renal crônica em cães e gatos pela International Renal Interest Society (IRIS), o que mudou? In: SEMANA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 13., 2017, Umuarama; JORNADA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 9., Umuarama. Anais. Umuarama: CCA/UEM, p.23, 2017.

TAKASA. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Editora Guanabara Koogan, 6ª edição, 2017

TATEMATSU, S. et al. Role of Nitric Oxide-Producing and -Degrading Pathways in Coronary Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 18, n. 3, p. 741–749, 2007

THRALL, M. A. et al. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

TOZZETTI, Danilo Soares; ÂNGELO, G.; LOT, RFE. Insuficiência renal crônica em cães e gatos revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária*, ano, v. 6, 2009. Disponível: [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/gCnyC9arzn0rVwc\\_2013-6-21-11-46-38.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/gCnyC9arzn0rVwc_2013-6-21-11-46-38.pdf)



TREVISAN, Maira Camilo. Suplementação de frutoligossacarídeo para gatos com doença renal crônica. Dissertação de Mestrado. Universidade Camilo Castelo Branco, 2016. Disponível: [http://repositorioacademico.universidadebrasil.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/139/Mestrado%20Produ%c3%a7%c3%a3o%20Animal\\_Descalvado\\_Maira%20Camilo%20Trevisan\\_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorioacademico.universidadebrasil.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/139/Mestrado%20Produ%c3%a7%c3%a3o%20Animal_Descalvado_Maira%20Camilo%20Trevisan_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

VALENTE, Keila Feitosa et al. Relatos de casos de felinos com doença renal crônica atendidos no Hospital Mário dias Teixeira (Hovet/Ufra) em 2017.

2019. [https://veterinaria.ufra.edu.br/images/tcc-defendidos/TCC\\_Keila\\_Feitosa\\_Valente.pdf](https://veterinaria.ufra.edu.br/images/tcc-defendidos/TCC_Keila_Feitosa_Valente.pdf)

VERLANDER, J.W. Glomerular filtration. In: CUNNINGHAM, J.G; KLEIN, B.G. Textbook of Veterinary Physiology. Missouri, 4<sup>a</sup> ed.: Elsevier, pág 528-536, 2007.

VERLANDER, J. W.. Renal Physiology. In B. G. Klein (Ed.), Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology (5th ed.). Missouri: Saunders Elsevier. VII:460-494, 2013.

WAKIL, M. F. et al. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - Abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226 - 2234,