DANIELA PEDROSA MACHADO

Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo

Pirassununga

2021

DANIELA PEDROSA MACHADO

Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Departamento:

Nutrição e Produção Animal

Área de concentração:

Nutrição e Produção Animal

Orientador:

Prof. Dr. Júlio César C. Balieiro

VERSÃO CORRIGIDA

Pirassununga

2021

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 4136
FMVZ

Machado, Daniela Pedrosa
Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo / Daniela Pedrosa Machado. – 2021.
93 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga, 2021.

Programa de Pós-Graduação: Nutrição e Produção Animal.

Área de concentração: Nutrição e Produção Animal.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César de Carvalho Balieiro.

1. Felino. 2. Aminoácidos plasmáticos. 3. Composição corporal. 4. Doença renal crônica. 5. Baixo fósforo. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Camila Molgara Gamba, CRB 7070-8, da FMVZ/USP.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo", protocolada sob o CEUA nº 3590220221 (ID 008723), sob a responsabilidade de **Julio Cesar de Carvalho Balieiro** *e equipe; Daniela Pedrosa Machado* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 11/03/2021.

We certify that the proposal "Plasma amino acid profiles and body composition in cats with chronic kidney disease fed a diet formulated with crude protein content recommended for cats in maintenance and low phosphorus", utilizing 30 Cats (males and females), protocol number CEUA 3590220221 (ID 008723), under the responsibility of **Julio Cesar de Carvalho Balieiro** *and team; Daniela Pedrosa Machado* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 03/11/2021.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 03/2021 a 09/2021 Área: Nutrição E Produção Animal

Origem:	Animais provenientes de estabelecimentos comerciais						
Espécie:	Gatos	sexo:	Machos e Fêmeas	idade:	1 a 20 anos	N:	30
Linhagem:	Diversas raças			Peso:	1 a 11 kg		

Local do experimento: O estudo será realizado em gatos dos Gatis do Centro de Desenvolvimento Nutricional da Grandfood Indústria e Comércio Ltda (PremieR pet®) e do Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos (CEPEN pet) da Faculdade de Medicina e Veterinária da USP localizados respectivamente, nas cidades de Dourado e Pirassununga, no Estado de São Paulo. Os animais não terão suas rotinas habituais alteradas.

São Paulo, 07 de dezembro de 2021

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MACHADO, Daniela Pedrosa

Título: Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof Dr._____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____Julgamento:_____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, a qual tenho muito orgulho de ser filha e a todos os gatos que participaram do estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a JESUS, NOSSO MESTRE, por estar sempre ao meu lado, guiando meus passos.

Aos meus pais pela vida e por mostrarem o caminho.

Aos meus irmãos pela confiança e por aceitarem minhas decisões.

Meu namorado, “Baiacu”, pela paciência, respeito e ensinamentos diários.

Meu orientador, Júlio Balieiro, pela oportunidade e confiança no meu trabalho.

Ao professor Márcio Brunetto, que com sua dedicação e amor a profissão, foi responsável por minha escolha na área de Nutrição de Cães e Gatos.

À PremieR pet®, em nome de Cristiana Pontieri e Juliana Jeremias, pela oportunidade e financiamento deste projeto.

Aos amigos Bruna Ruberti e Fábio Alves Teixeira, minha eterna gratidão.

Às amigas Raquel Silveira, Carla Franzini e Aline Zampar por todo suporte, preocupação e carinho.

Aos colegas e amigos de trabalho da PremieR pet® e do CEPEN pet, pelo empenho, auxílio durante as coletas, sugestões e companheirismo.

Aos queridos amigos Clarissa, Zé e Michele por todo empenho, dedicação e boas risadas.

Aos meus companheiros de quatro patas: Tigra, Chico e Lucy, por me receberem todos os dias com alegria.

À Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia e Faculdade de Zootecnia e de Engenharia de Alimentos.

E por fim, agradeço imensamente a todos os gatos do projeto, que tornaram este estudo possível.

RESUMO

MACHADO, D.P. **Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo.** [Plasma amino acid profiles and body composition in cats with chronic kidney disease fed a diet formulated with crude protein content recommended for cats in maintenance and low phosphorus]. 2021. 93 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Produção Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2021.

A doença renal crônica (DRC) é a enfermidade mais comum que acomete gatos e é caracterizada pela progressiva redução do número de néfrons funcionais. Com o avanço da doença, os animais podem apresentar manifestações clínicas mais evidentes, conhecida como síndrome urêmica. O presente estudo objetivou avaliar os efeitos de um alimento coadjuvante renal com 37,77% de proteína e 0,51% de fósforo na matéria seca, no perfil aminoacídico plasmático e urinário, composição corporal, peso corporal (PC), escore de massa muscular (EMM) e escore de condição corporal (ECC) de gatos com DRC. O estudo foi conduzido utilizando um total de 25 gatos provenientes dos gatis do Centro de Desenvolvimento Nutricional da PremieR pet® (CDN) e do Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos (CEPEN pet/FMVZ-USP). Dez gatos saudáveis, seis gatos com DRC no estádio 1 e nove gatos com DRC no estádio 2 foram alimentados por 30 dias com um alimento comercial recomendado para gatos com mais de 12 anos de idade. No dia 0 (T0) passaram a receber o alimento teste até o dia 60 (T60). As variáveis do hemograma; concentrações séricas de creatinina, nitrogênio não ureico (BUN), cálcio total, fósforo total, sódio, potássio, cloro, proteína total, albumina, triglicérides e colesterol; atividade sérica das enzimas fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT); PC, ECC e EMM foram determinadas no início (T0) e após 30 (T30) e 60 dias ao tempo zero (T60). A concentração sérica de dimetilarginina simétrica (SDMA), concentração plasmática e urinária de aminoácidos e a avaliação da composição corporal foram determinadas no início (T0) e ao final do estudo (T60). Todas as variáveis foram analisadas considerando um modelo linear misto geral que contemplou os efeitos fixos de grupo, momentos e interação grupos versus momento, além dos efeitos aleatórios de animal dentro de grupo, classe de idade, raça e resíduo. Quando houve diferença entre as

médias foi realizado o teste de Tukey ($p<0,05$). As concentrações séricas de BUN e creatinina não apresentaram diferença entre os momentos avaliados, porém, nos gatos com DRC no estádio 2 foram maiores quando comparadas aos demais grupos. A concentração sérica de SDMA apresentou diferença nos tempos T0 e T60 ($p=0,0103$). A concentração sérica de fósforo apresentou diferença entre o grupo controle e gatos com DRC no estádio 1 ($p=0,0210$). A avaliação da composição corporal não apresentou diferença entre os gatos avaliados e nem entre os momentos de avaliação do estudo. Gatos DRC nos estádios 1 e 2 apresentaram manutenção da massa muscular e da gordura corporal e os gatos DRC no estádio 1 mantiveram o escore de condição corporal e peso corporal. Apesar deste alimento proporcionar menor ingestão de fósforo nos gatos avaliados, o teor testado não foi eficiente em reduzir a hiperfosfatemia nestes animais, alteração relacionada a maior taxa de mortalidade e lesões renais.

Palavras-chave: Felino. Aminoácidos plasmáticos. Massa magra. Doença renal crônica. Fosfatemia.

ABSTRACT

MACHADO, D.P. **Plasma amino acid profiles and body composition in cats with chronic kidney disease fed a diet formulated with crude protein content recommended for cats in maintenance and low phosphorus**. [Perfil aminoacídico plasmático e composição corporal de gatos doentes renais crônicos alimentados com dieta formulada com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo]. 2021. 93 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Produção Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2021.

Chronic kidney disease (CKD) is the most commom disease that affects cats and it is characterized by a progressive reduction in the number of funcional nephrons. With the evolution of the disease the animals may present a set of clinical manifestations denominated uremia. The aim of this study was to evaluate the effects of feeding CKD cats a renal prescription diet containing 37.77% protein and 0.55% phosphorus in dry matter basis, in the plasma and urinary amino acids profile, body composition, body weight (BW), muscle mass score (MMS) and body condition score (BCS). The study was conducted using a total of 25 cats from PremieRpet® Nutritional Development Center and from the Pet Nutrology Research Center. Ten healthy cats, 6 cats IRIS stage 1 and nine cats IRIS stage 2 were fed a commercially available senior diet for 30 days. On day 0 (T0) the cats received the test food until day 60 (T60). Samples for hematology analysis, serum creatinine concentrations, blood urea nitrogen (BUN), total calcium, total phosphorus, sodium, potassium, chlorine, total protein, albumin, triglycerides, cholesterol, serum alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT). Variables were evaluated at baseline (T0) and after 30 (T30) and 60 days of dietary management (T60). The serum determination of symmetric dimethylarginine (SDMA), plasma and urinary amino acid concentration and body composition were evaluated at T0 and T60. All variables were analyzed considering a general mixed linear model that included the effects of fixed group, moments and interaction groups versus moment, in addition to the random effects of animal within group, age, breed and residue. When differences between the averages occurred, the Tukey

test ($p<0.05$) was run. The serum concentration of BUN and creatinine did not differ between moments. However, in cats with IRIS stage 2 they were higher when compared to the other groups. Serum SDMA concentration was different between T0 and T60 ($p=0.0103$). The concentration of phosphorus in the blood was different between the group control and cats IRIS stage 1 ($p=0.0210$). The assessment of body composition was not statistically different between the groups of cats or between moments of the study. Cats IRIS stage 1 and 2 maintained lean muscle mass and body fat and cats IRIS stage 1 maintained body condition score and body weight. Although the test food provided lower phosphorus intake, the phosphorus content was not efficient in reducing hyperphosphatemia in cats IRIS stage 1 and 2, a complication related to increased mortality rate and kidney damage.

Keywords: Feline. Plasma amino acids. Lean mass. Chronic kidney disease. Phosphatemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Sequência da progressão da doença renal crônica 29
Figura 2 - Esquema ilustrativo do delineamento experimental e das avaliações realizadas nos diferentes tempos experimentais..... 50

Quadro 1 – Recomendação de concentração plasmática de fósforo estabelecida para gatos com DRC de acordo com a IRIS (2019b) 34
Quadro 2 – Resultados de estudos que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo em gatos com DRC 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição química e perfil aminoacídico do alimento basal (Ba) e do alimento teste (Te) empregados no estudo 48
Tabela 2 - Características dos gatos (n=25) incluídos no estudo no início do protocolo experimental distribuídos nos diferentes grupos**Erro! Indicador não definido.**
Tabela 3 - Média, desvio padrão, coeficiente de variação, mínimo e máximo das variáveis peso corporal, escore de massa muscular, escore de condição corporal, parâmetros do hemograma e do perfil bioquímico dos gatos (n=25) avaliados no estudo 56
Tabela 4 - Ingestão de nutrientes (média ± erro padrão da média) dos gatos (n=25) inclusos nos diferentes grupos experimentais 58
Tabela 5 – Ingestão de nutrientes (média ± erro padrão da média) dos gatos (n=25) inclusos nos diferentes grupos de acordo com o tempo 60
Tabela 6 - Peso corporal e escore de condição corporal médios (± erro padrão da média) dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos 61
Tabela 7 - Escore de massa muscular, porcentagem de massa muscular e gordura corporal médios (± erro padrão da média) dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos e os tempos 64
Tabela 8 - Hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média, leucócitos totais e neutrófilos médios (± erro padrão da média) dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos e os tempos 65
Tabela 9 - Concentrações séricas médias (± erro padrão da média) de proteína total, albumina, creatinina, nitrogênio não ureico, cálcio total, fósforo total, sódio, cloro, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, colesterol e dimetilarginina simétrica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos 74
Tabela 10 - Concentrações séricas médias (± erro padrão da média) de proteína total, albumina, creatinina, nitrogênio não ureico, cálcio total, fósforo total, sódio,

cloro, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, colesterol e dimetilarginina simétrica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos 75

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	aminoácido
AAE	aminoácidos essenciais
AANE	aminoácidos não essenciais
ACT	água corporal total
ALA	alanina
ALT	alanina aminotransferase
ARG	arginina
ASN	asparagina
ASP	ácido aspártico
BCAA	aminoácidos de cadeia ramificada
BUN	nitrogênio não ureico
Cai	cálcio iônico
CHCM	concentração de hemoglobina corpuscular média
CIS	cisteína
CIT	citrulina
Cl	cloro
D_2O	deutério
DEP	desnutrição energético-proteica
DEXA	absorciometria de raios-x de dupla energia
DRC	doença renal crônica
ECC	escore de condição corporal
EM	energia metabolizável
EMM	escore de massa magra
FA	fosfatase alcalina
FEN	fenilalanina
FGF-23	fator de crescimento de fibroblastos – 23
GCT	gordura corporal total
GLI	glicina

GLN	glutamina
HIS	histidina
HPLC	cromatografia líquida de alta performance
HPSR	hiperparatireoidismo renal secundário
HPR	hidroxiprolina
ILE	isoleucina
K	potássio
LEU	leucina
LIS	lisina
MCM	massa corporal magra
MET	metionina
MG	massa gorda
MM	massa magra
MS	matéria seca
Na	sódio
ORN	ornitina
P	fósforo
PAS	pressão arterial sistêmica
PB	proteína bruta
PC	peso corporal
PD	polidipsia
Pi	fósforo inorgânico
PRO	prolina
PTH	paratormônio
PU	poliúria
RPCU	proteína-creatinina urinária
SC	subcutânea
SDMA	dimetilarginina simétrica
SER	serina
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAU	taurina
TC	tubo coletor
TCD	túbulo contorcido distal
TCP	túbulo contorcido proximal

TFG	taxa de filtração glomerular
THR	treonina
TIR	tirosina
TRP	triptofano
VAL	valina
VCM	volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 19

2. REVISÃO DE LITERATURA 22

2.1 ANATOMIA E FUNÇÃO RENAL 22

2.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) EM GATOS ... 23

2.2.1 CREATININA E DIMETILARGININA SIMÉTRICA 24

2.3 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA..... 27

2.4 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO RENAL..... 29

2.5 O PAPEL DO ALIMENTO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA..... 30

2.4.1. RESTRIÇÃO DE PROTEÍNA E DE FÓSFORO NO ALIMENTO..... 31

2.5. DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA..... 35

2.6 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL..... 38

3. HIPÓTESE 44

4. OBJETIVOS 45

4.1 PRINCIPAL 45

4.2 SECUNDÁRIOS 45

5. MATERIAL E MÉTODOS 46

5.1 LOCAL, INSTALAÇÕES E ANIMAIS 46

5.2 DIETA E MANEJO ALIMENTAR 47

5.4 DELINEAMENTO E COLHEITA DE MATERIAL BIOLÓGICO 49

5.4.1 ANÁLISES LABORATORIAIS 50

5.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL..... 51

5.6 AMINOÁCIDOS SÉRICOS E URINÁRIOS..... 52

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA 53

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 54

6.1 ANIMAIS..... 54
6.2 INGESTÃO DE ALIMENTO E NUTRIENTES 58
6.3. COMPOSIÇÃO CORPORAL..... 61
6.4 VARIÁVEIS DO HEMOGRAMA 65
6.5 PERFIL BIOQUÍMICO..... 66
6.5.1 NITROGÊNIO UREICO E CREATININA..... 66
6.3.2 DIMETILARGININA SIMÉTRICA 69
6.3.3 FÓSFORO TOTAL 72
7. AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS E URINÁRIOS 73
8. CONCLUSÕES 76
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 76
10. REFERÊNCIAS..... 77

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é a enfermidade mais comum nos gatos e é a maior causa de morte nesta espécie (GRAUER, 2005; FORRESTER; ADAMS; ALLEN, 2010). A prevalência estimada da DRC é de 1,9% a 50% nos felinos ((LUND et al., 1999) e, apesar de acometer animais mais velhos, pode ser diagnosticada em felinos de qualquer idade (POLZIN, 2010; BARTGES, 2012).

A DRC é marcada por lesão renal persistente por período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins, podendo ser observada redução da taxa de filtração glomerular (TFG) de até 50% (POLZIN, 2017).

As manifestações clínicas variam de acordo com o comprometimento das funções dos rins e, nos estádios 1 e 2, são geralmente assintomáticos (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015). A maioria dos animais apresenta perda de peso e de massa muscular, pelagem seca, poliúria e polidipsia, devido a incapacidade dos rins de regular o balanço hídrico (BARTGES, 2012). Manifestações clínicas do trato gastrointestinal também podem estar presentes como êmese, halitose urêmica, hiporexia/anorexia, gastroenterites, estomatite ulcerativa e diarreia (BARTGES, 2012; KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

O tratamento é recomendado de acordo com a evolução da doença e desde 1998 foi proposta pela *International Renal Interest Society* (IRIS) a diferenciação da doença em quatro estádios, estabelecidos principalmente pela concentração sérica de creatinina (IRIS, 2019a) que, quando aumentada em pelo menos duas mensurações consecutivas em pacientes estáveis e hidratados, indicam a perda de pelo menos dois terços de néfrons funcionais na espécie felina (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015). A diferenciação entre os estádios da DRC é de suma importância para o estabelecimento da terapia, que tem como objetivo controlar as manifestações clínicas da uremia, proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente, retardar a progressão da doença, aumentar a expectativa de vida e reduzir as complicações inerentes a sua evolução (POLZIN, 2017).

O suporte nutricional é essencial no tratamento da DRC e deve ser instituído para compensar as deficiências e excessos que ocorrem com a doença (BARTGES, 2012)

O Comitê Global de Nutrição da *World Small Animal Veterinary Association (*WSAVA) (FREEMAN et al., 2011) recomenda o emprego da escala de escore de condição corporal (ECC) de novo pontos (LAFLAMME, 1997) como importante ferramenta de avaliação nutricional. O ECC reflete os efeitos da ingestão calórica e nutricional nas últimas semanas ou meses e seu emprego deve ser realizado de forma conjunta com a avaliação do peso corporal, bem como do escore de massa muscular (EMM), pois é uma forma prática de avaliação da quantidade de tecido adiposo, mas não de perda muscular.

Michel et al. (2011) desenvolveram a escala de quatro pontos de avaliação do escore de massa muscular (EMM) como forma de estimar a perda de massa magra, em que 3 representa massa muscular normal; 2 = discreta perda de massa muscular; 1 = moderada perda e 0 = grave perda de massa magra. A avaliação da massa muscular ou massa magra (MM) é um importante passo para a avaliação nutricional, principalmente em casos de estresse metabólico, já que sua quantidade é determinada pela interação de hormônios anabólicos e catabólicos. Porém, tanto o ECC como o EMM ainda são medidas subjetivas da composição corporal (MAWBY et al., 2004; GERMAN et al., 2006; MICHEL et al., 2011).

O método de diluição de isótopos é uma das técnicas utilizadas para determinação da composição corporal de maneira mais objetiva. A diluição de deutério (D_2O) envolve o enriquecimento da água corporal com o hidrogênio marcado, seguido pela determinação da concentração de D_2O em fluídos fisiológicos, como o soro, determinado por espectrometria de massa (WONG; LEE; KLEIN, 1987). Até o presente momento, existem poucas informações publicadas na literatura sobre a composição corporal em gatos com DRC e, mais informações serão muito úteis para melhor definição de diretrizes nutricionais para estes pacientes, inclusive quanto a quantidade de proteína dietética.

A proteína fornecida pela alimentação é necessária por duas razões. Primeiramente fornece aminoácidos essenciais (AAE), que não podem ser sintetizados pelo organismo e são necessários para a síntese de diversas proteínas. Em segundo lugar, provêm aminoácidos não essenciais (AANE)

utilizados como fonte de carbono e nitrogênio para a síntese de outros aminoácidos (AA) e carbono para o metabolismo energético, além de componentes necessários à síntese de compostos indispensáveis, como purinas, pirimidinas, hormônios, entre outros.

Os AA não são armazenados na mesma intensidade que a gordura e carboidratos ficando a cargo das proteínas estruturais dos tecidos, especialmente muscular e hepático. A partir destas estruturas, os AA podem ser removidos quando necessário, como na ocorrência de desnutrição energético-proteica (DEP). Com a elevação do catabolismo muscular e contínua ausência de consumo alimentar ocorre atrofia muscular com decréscimo de albumina. Nos gatos isso ainda é mais grave, visto que os esqueletos carbônicos, oriundos da deaminção dos aminoácidos, são continuamente utilizados como fonte energética nesta espécie (GROSS et al., 2010).

Com a deaminação, há aumento da necessidade de excreção de compostos nitrogenados considerados toxinas urêmicas. Na DRC, o acúmulo das toxinas urêmicas pode afetar o metabolismo dos AA pela alteração da atividade enzimática e consequente alteração do seu transporte através das membranas celulares; inibição da ligação às proteínas, desordens metabólicas e aumento da predisposição à anorexia e infecções, que ocorre na DRC (KOPPLE et al., 1978).

A participação dos rins no metabolismo proteico está relacionada com o fato de vários AA serem sintetizados ou convertidos pelos rins e liberados na circulação, como a arginina, tirosina, cisteína, metionina, ornitina e serina. Assim, a perda da função renal pode contribuir para a alteração no conjunto (*pools*) de AA. Além disso, AA que são denominados como não essenciais, podem tornar-se condicionalmente essenciais (ROTH; DRUML, 2011).

Desta forma, avaliar a composição corporal e o perfil aminoacídico em gatos com DRC é o primeiro passo para o entendimento das alterações no metabolismo proteico causadas por esta doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA E FUNÇÃO RENAL

Os rins nos felinos estão dispostos bilateralmente no espaço retroperitoneal, junto à parede dorsal da cavidade abdominal, lateral à coluna vertebral. Uma cápsula adiposa os envolve, protegendo-os de possíveis injúrias (KONIG; LIEBICH, 2004).

Em cães e gatos, o rim é unilobar, composto por um grupo de néfrons, recoberto por uma cápsula fibrosa. O parênquima é formado por uma região medular e outra cortical (CLARKSON; FLETCHER, 2011). Os néfrons são as unidades funcionais dos rins, os quais são formados pelo glomérulo, túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e tubo coletor (TC). O glomérulo está localizado entre as arteríolas aferentes e eferentes, dentro do córtex renal, onde ocorre a filtração de água e solutos do sangue (LUNN, 2011). A urina é formada no interior de cada néfron por um processo que ocorre em três etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular, reguladas por hormônios de origem renal e não renal (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

O rim desempenha diversos papéis na manutenção da homeostase, por meio da filtração do sangue e, portanto, excretam e ao mesmo tempo, retêm as substâncias filtradas, incluindo proteínas de baixo peso molecular, água e eletrólitos (CUNNIGINGHAM; KLEIN, 2008). Também é o principal órgão responsável pela manutenção do equilíbrio acidobásico, controle dos distúrbios eletrolíticos e hídricos, além de produzir hormônios que atuam na regulação da pressão arterial sistêmica e produção de eritrócitos (CUNNIGINGHAM; KLEIN, 2008).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) EM GATOS

A DRC é a forma mais comum de afecção renal em gatos. Ela é definida pela presença de lesão renal persistente por período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins, com ou sem decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) o que pode ser reduzida em mais de 50% (POLZIN, 2011a; 2017).

A DRC é considerada uma afecção de animais geriátricos, mas pode ocorrer em todas as idades (BARTGES, 2012). Marino et al. (2014) sugeriram prevalência de DRC em gatos de até 50%. O sistema de estadiamento proposto pela IRIS em 2015 e revisado em 2019 (IRIS, 2019a) é composto por quatro estádios de evolução da DRC em gatos e é de suma importância para o estabelecimento de condutas terapêuticas, inclusive nutricionais, com o objetivo de retardar a progressão da doença, aumentar e expectativa de vida, reduzir as complicações provocadas pela sua evolução e, consequentemente, melhorar a vida dos pacientes (POLZIN; CHURCHILL, 2016). Os estádios são baseados inicialmente e de forma preferencial, pelas concentrações séricas de creatinina e de dimetilarginina simétrica (SDMA) pelo menos em duas ocasiões em pacientes estáveis e hidratados (IRIS, 2019a).

O estádio 1 é definido como estado não azotêmico (concentração de creatinina sérica <1,6mg/dL e SDMA <18µg/dL), mas com alguma alteração renal presente, como inabilidade de concentrar urina, proteinúria renal, alterações renais ao exame de imagem e de biópsia. O estádio 2 caracteriza-se pela presença de discreta azotemia e discreto aumento de SDMA (creatinina sérica entre 1,6 a 2,8mg/dL e SDMA entre 18 e 25µg/dL) (IRIS, 2019a). Ocasionalmente gatos com DRC no estádio 2 podem apresentar perda de peso e apetite seletivo; contudo, na presença de complicações da DRC, tais como pielonefrite e nefrolitíase, as manifestações clínicas podem ser mais evidentes (POLZIN, 2017). O estádio 3 é definido pela presença de azotemia em grau moderado (creatinina entre 2,9 e 5,0mg/dL e SDMA ente 26 e 38µg/dL). Neste estádio, o animal pode apresentar manifestações da disfunção renal, perda de peso, vômito e acidose metabólica, de acordo com a gravidade da doença (IRIS,

2019a). A progressão da DRC nos pacientes desse estádio geralmente está ligada aos mecanismos de avanço espontâneo da doença (autoperpetuação), mas pode também se relacionar às causas desencadeantes como glomerulopatias, diabetes mellitus, leptospirose, entre outras (WAKI et al., 2010). O estádio 4 caracteriza-se pela presença de intensa azotemia (IRIS, 2019a) e, é esperado que o paciente apresente crises urêmicas e manifestações sistêmicas da uremia como alterações gastrintestinais, neuromusculares e cardiovasculares (WAKI et al., 2010).

Após a categorização do paciente em estádio, deve ser realizado o subestadiamento em relação à proteinúria, de acordo com os valores da relação da concentração de proteína-creatinina urinária (RPCU) e da pressão arterial sistêmica (PAS). A avaliação destes parâmetros é importante porque eles podem ocorrer de forma separada ou em conjunto nas diferentes fases da doença (ELLIOTT; GRAUER, 2014) e por serem conhecidos como fatores de risco independentes para progressão da lesão renal (POLZIN, 2007; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009). Gatos com RPCU menor que 0,2 são considerados não proteinúricos e com RPCU entre 0,2 a 0,4 são considerados como proteinúricos limítrofes, enquanto aqueles com valores maiores que 0,4 são classificados como proteinúricos (IRIS, 2019a).

O subestadiemento em relação a PAS determina o risco de lesão a órgãos alvos. Pacientes com PAS menor que 140mmHg são classificados como normotensos, com mínimo risco de apresentar lesão em órgãos alvo. Valores entre 140 e 159mmHg são classificados como pré-hipertensos, com baixo risco de apresentarem lesões em órgão alvo; valores entre 160 e 179mmHg indicam hipertensão com risco moderado de lesões e, resultados maiores ou iguais a 180mmHg classificam os gatos em hipertensão grave, com alto risco de apresentarem lesões em órgãos alvo (IRIS, 2019a).

2.2.1 CREATININA E DIMETILARGININA SIMÉTRICA

A determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) é uma ferramenta valiosa para estimar a função renal e o estadiamento da doença renal crônica (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011) porém, não é um procedimento

realizado na rotina clínica de cães e gatos, devido a necessidade de administração de um marcador apropriado e a obtenção de múltiplas amostras de sangue e/ou urina, processo estressante e demorado (PRESSLER, 2015).

Existe variedade de produtos, métodos e cálculos para determinar a TFG e em todos eles, diversas dificuldades e limitações (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). A inulina é considerada o principal marcador, pois é inerte e segura e é eliminada exclusivamente por filtração glomerular, sem sofrer reabsorção ou excreção (HALLER et al., 1998). Entretanto, devido à complexidade do método e necessidade de coleta total de urina, este teste não é realizado fora do ambiente de pesquisa, além de ser ainda mais complicado com animais de tutores (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). Outros marcadores validados para cães e gatos, incluem o *clearance* da creatinina exógena e endógena, cistatina C, iohexol e moléculas radiomarcadas (PRESSLER, 2015).

Os *clearances* plasmáticos do iohexol e da creatinina exógena são métodos precisos para estimar a TFG no ambiente clínico, porém, devido ao alto custo associado a complicada natureza dos testes, a utilidade dos métodos de *clearance* é limitada, o que torna a mensuração da creatinina sérica o método padrão (POLZIN, 2013; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

A creatinina é um subproduto do metabolismo muscular (CUNNIGINGHAM; KLEIN, 2008) e sua produção é relativamente constante e proporcional a massa muscular do animal, sendo excretada pelos rins. Assim, queda na TFG provoca retenção sanguínea da creatinina. Entretanto, fatores não renais como a perda de massa muscular e desidratação, também afetam as concentrações séricas de creatinina (CANNON, 2016).

A mensuração da creatinina sérica é um método indireto bastante utilizado para determinar a TFG na medicina veterinária por ter baixo peso molecular e apresentar carga neutra, aspectos que permitem que ela seja filtrada livremente pelos glomérulos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Apesar dessas vantagens, existem limitações na utilização da creatinina como biomarcador da função renal, sendo a mais notável sua insensibilidade, já que seus valores podem manter-se dentro do intervalo de referência até que a TFG seja reduzida em aproximadamente 75% (FINCO et al., 1995). Outros fatores não renais que influenciam a concentração sérica de creatinina incluem sexo e

raça em cães (SARGENT; ELLIOTT; JEPSON, 2020), a exemplo dos greyhounds, raça que apresenta maior concentração de creatinina sérica que o esperado em animais saudáveis (FEEMAN; COUTO; GRAY, 2003) e, em menor grau, gatos da raça Birmanês (Gunn-Moore et al.,2002).

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é uma molécula estável originada das proteínas intracelulares que desempenham papel fundamental no metabolismo celular. A SDMA e seus compostos são produzidos nos núcleos de todas as células, obrigatoriamente após modificações pós-translacionais e metilação da arginina, sendo liberada na circulação após a proteólise (KIELSTEIN et al., 2006). Seu tamanho é semelhante ao da creatinina (202 e 113 daltons, respectivamente) (HOKAMP; NABITY, 2016).

Estudos em ratos demonstraram que o cérebro possui a maior concentração de SDMA e, quantidades relativamente altas são encontradas no fígado, pulmões, baço e intestino delgado quando comparado ao coração, músculos, pele e sangue (NAKAJIMA; MATSUOKA; KAKIMOTO, 1971). Sua eliminação ocorre majoritariamente nos rins (KAKIMOTO; AKAZAWA, 1970; NIJVELDT et al., 2002; 2003) e aparentemente a SDMA não é reabsorvida pelos túbulos para reutilização (KAKIMOTO; AKAZAWA, 1970).

Atualmente, acredita-se que a produção de SDMA seja relativamente constante, embora em teoria, alterações na metilação da arginina e/ou a quebra de proteínas possam contribuir para o aumento ou diminuição de sua concentração (HOKAMP; NABITY, 2016).

Estudos que mensuraram a SDMA em humanos e ratos, não demonstraram relação e/ou influência clínica relevante entre as concentrações de SDMA com a perda de peso, inflamação, ocorrência de diabetes mellitus e terapia com estrogênio (HOLDEN et al., 2003; TEERLINK et al., 2003; KRZYZANOWSKA et al., 2004; ONOZATO et al., 2008; BLACKWELL et al., 2011). Ademais, as concentrações de SDMA são minimamente influenciadas pela obesidade, gênero e idade em humanos (MARLISS et al., 2006; ATZLER et al., 2014).

Em cães e gatos, segundo alguns autores, a SDMA não é influenciada pela massa muscular, principal fator não renal responsável pelas alterações nas concentrações séricas de creatinina (HOKAMP; NABITY, 2016). Em estudo com gatos idosos saudáveis, a SDMA não foi correlacionada com a perda de massa

muscular e apresentou maior relação com a TFG do que a creatinina (HALL et al., 2014a).

A concentração sérica da SDMA foi inicialmente incluída no estadiamento da IRIS em 2015 e atualizada após pesquisas em 2019, sendo considerada um novo marcador da função renal, substituindo a TFG em pequenos animais (SARGENT; ELLIOTT; JEPSON, 2020). Entretanto, ainda faltam estudos que esclareçam quais os fatores não renais que interferem na concentração deste metabólito, como por exemplo, o fornecimento de alimentos coadjuvantes renais e possível alteração em sua concentração sérica ao longo dos diferentes estádios da DRC para que ela possa ser considerada uma ferramenta mais confiável que a concentração sérica de creatinina.

2.3 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

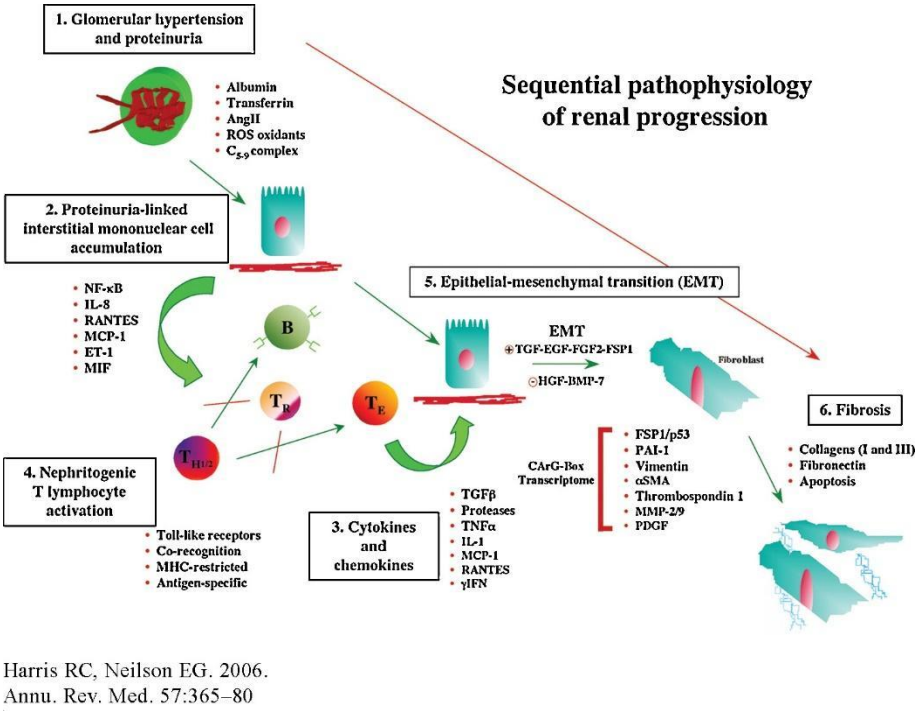
A DRC é resultado da perda gradativa e irreversível de néfrons, que resulta no comprometimento das funções metabólicas, endócrinas e exócrinas dos rins (POLZIN et al., 2004; CORTADELLAS et al., 2010; POLZIN, 2010). Uma vez iniciada, o número de néfrons remanescentes vai diminuindo e continuam sendo afetados mesmo que a causa primária tenha sido eliminada. Esta perda constante de néfrons é conhecida como “progressão espontânea da DRC” e, ocorre como consequência do processo adaptativo na tentativa de atenuar a queda na função renal que acompanha a perda dos néfrons. Portanto, a resposta adaptativa provocada pela perda dos néfrons, apesar de ser vantajosa por um curto período, uma vez que auxilia na manutenção da função renal, é deletéria em longo prazo, porque leva a perda progressiva dos néfrons e da função renal (POLZIN, 2011b).

A etiologia da DRC é diversa e pode ter origem familial, congênita ou adquirida, podendo ser desencadeada por diversas causas e diferentes origens: glomerular, tubular, intersticial, vascular, alterações bioquímicas, neoplasias, hipertensão arterial sistêmica primária e, também como consequência da insuficiência renal aguda (CHEW; DIBARTOLA; SCHENK, 2011; KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

A perda dos néfrons leva a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), o que ocasiona aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, que deveriam ser eliminadas do organismo por excreção renal. O acúmulo destes compostos nitrogenados não proteicos é denominado azotemia e é detectado quando há perda de pelo menos 60% dos néfrons funcionais na espécie felina (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

Com a evolução da doença e, consequentemente maior comprometimento das funções renais, os animais podem apresentar manifestações clínicas mais evidentes, conhecidas como síndrome urêmica (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015). As manifestações clínicas mais comuns são a poliúria e a polidpsia (PU/PD), porém, as mais evidentes estão relacionadas ao trato gastrointestinal, como anorexia, náusea, vomito, estomatite, halitose, diarreia, melena e hematoquezia (POLZIN, 2011a). Outras manifestações clínicas observadas em gatos com DRC são a perda de peso e de massa muscular, hipotermia, letargia, fraqueza, tremor muscular, pericardite e pneumonia urêmica, hipertensão, alterações de comportamento e osteodistrofia renal (POLZIN, 2017). Harris e Neilson (2006) propuseram um modelo em seis passos que explica a progressão da DRC (figura 1). Na primeira fase, a lesão glomerular persistente leva a diminuição da TFG e menor produção da urina, com isso há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com consequente hipertensão local dos tufos glomerulares. Isso resulta em aumento da TFG individual do néfron e consequente proteinúria. Na segunda fase, a proteinúria, acompanhada pelo aumento da produção local de angiotensina II, causa aumento do fluxo de citocinas distais e induz o acúmulo de células mononucleares intersticiais. A terceira fase tem início com o aparecimento de neutrófilos intersticiais que são rapidamente substituídos por resposta imune caracterizada por macrófagos e linfócitos T que levam a nefrite intersticial. Na fase quatro, o epitélio tubular afetado pela inflamação, induz remodelação tecidual e as células epiteliais tubulares são substituídas por fibroblastos. Na fase cinco, os fibroblastos formam uma matriz de colágeno que impedem o fluxo de vasos e túbulos remanescentes. Na última fase, a seis, haverá somente uma cicatriz acelular, resultante de células que foram aprisionadas em um ambiente desfavorável à sobrevivência (POLZIN, 2011b).

Figura 1- Sequência da progressão da doença renal crônica



Fonte: Harris; Neilson (2006)

2.4 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO RENAL

O paratormônio (PTH) é um hormônio sintetizado pelas glândulas paratireóides e excretado pelos rins (GIOVANINNI, 2015). Quando o PTH é sintetizado, há aumento da concentração sérica de cálcio total e ionizável e diminuição da concentração sérica de fosfato (SKELLY, 2016). Nos rins, o PTH estimula a reabsorção tubular de cálcio e inibe a de fósforo, além de acelerar a síntese de calcitriol, que por sua vez aumenta a absorção intestinal de cálcio e, em menor grau, de fósforo. O principal fator de regulação da secreção de PTH é a concentração sérica de cálcio, que varia de forma inversa à sua concentração e, pequenas oscilações deste causam grandes variações na secreção do PTH (ZATZ, 2011).

O hiperparatireoidismo secundário renal (HPSR) é comum em cães e gatos com doença renal crônica (GALVAO et al., 2013) e pode ocorrer nos primeiros estádios da doença. Sua origem é multifatorial e está relacionada a mecanismos complexos entre a circulação do cálcio iônico (Cai), fósforo

inorgânico (Pi), paratormônio (PTH), calcidiol [25-(OH)-vitamina D], cacitriol [1,25$(OH)_2$-vitamina D] e fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) que ocorrem na DRC (POLZIN, 2011b; GALVAO et al., 2013).

Por comprometer o metabolismo de cálcio e fósforo, o HPSR pode acarretar desmineralização óssea e mineralização dos tecidos moles, inclusive do tecido renal, favorecendo perda ainda maior de néfrons. Além disso, maiores concentrações séricas de PTH são incriminadas como uma das mais deletérias toxinas urêmicas. Isso faz com que muitas das manifestações clínicas da síndrome urêmica sejam atribuídas ao HPSR (GIOVANINNI, 2015).

Conforme já mencionado, o HPSR é comum em gatos com DRC, chegando a acometer 84% dos pacientes felinos, mas pode chegar a 100% em estádios mais avançados da doença, nos quais pode-se observar hiperplasia da paratireoide e osteodistrofia renal (Barber; Elliot; 1998). Estudos mais recentes têm demonstrado aumento nas concentrações séricas do PTH e Cai nos estádios iniciais da doença (CORTADELLAS et al., 2010; GIOVANINNI, et al., 2013), sugerindo a hipótese de que a diminuição da excreção de fósforo e, consequente retenção sérica, se inicia nos estádios iniciais da DRC.

Em trabalho realizado por Finch; Syme; Elliott (2012), as concentrações de PTH aumentaram antes dos gatos com DRC tornarem-se azotêmicos e, a elevação ocorreu de maneira prévia às mudanças plasmáticas de cálcio e fósforo. Desse modo, na abordagem da DRC, a identificação do HPSR é de suma importância, a fim de manter a qualidade de vida do doente e minimizar a progressão da doença (GIOVANINNI, 2015).

2.5 O PAPEL DO ALIMENTO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

O manejo nutricional é essencial no tratamento da doença renal crônica (PLANTINGA et al., 2005) e deve ser instituído a partir do estadio 2 (IRIS, 2019b). Entretanto, como cães e gatos podem apresentar aumento das concentrações séricas de fósforo e do FGF-23 já no estadio 1 da DRC (GIOVANINNI, et al., 2013; HARJES et al., 2017; LIN et al., 2021) seria interessante iniciar o manejo nutricional nestes animais, na tentativa de reduzir as concentrações séricas de fósforo.

Estudos clínicos com cães e gatos portadores de DRC têm demonstrado que modificações no perfil dos alimentos reduzem a progressão da doença, aumentam a expectativa de vida e melhoram a qualidade de vida (JACOB et al., 2002; PLANTINGA et al., 2005). Portanto, a intervenção nutricional deve ser considerada um componente fundamental no tratamento de pacientes com DRC (FORRESTER; ADAMS; ALLEN, 2010).

Os objetivos do uso de alimentos coadjuvantes renais em pacientes com DRC incluem a redução da hiperfosfatemia, prevenção ou controle das manifestações clínicas da uremia, retardo da progressão da doença e/ou aumento da sobrevida dos pacientes, minimizar os distúrbios associados a perda de fluidos, eletrólitos, vitaminas, minerais e ácidos-básicos e manter a nutrição adequada (ELLIOTT et al., 2000; POLZIN; CHURCHILL, 2016). Como recomendações clássicas publicadas em literatura, os alimentos para gatos nefropatas devem apresentar teores reduzidos de proteína, fósforo e sódio, maiores teores de gordura, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, antioxidantes, vitamina D e capacidade tamponante. Além disso, alimentos formulados para gatos doentes renais crônicos são suplementados com potássio (PLANTINGA et al., 2005; POLZIN, 2010; POLZIN; CHURCHILL, 2016). Em estudo retrospectivo com gatos doentes renais foi observado que os animais que receberam alimentos coadjuvantes tiveram tempo médio de sobrevida maior (16 meses) quando comparados com aqueles que receberam diferentes alimentos comerciais de manutenção (sete meses) (PLANTINGA et al., 2005). Outros estudos foram conduzidos neste sentido e, seus resultados suportam a recomendação e os benefícios dos alimentos coadjuvantes renais em detrimento dos de manutenção em pacientes renais crônicos. Ross et al. (2006) ao avaliarem gatos com DRC nos estádios 2 e 3 observaram que 26% dos gatos que receberam alimentos de manutenção, apresentaram crises urêmicas em comparação a 0% do grupo que recebeu alimentos coadjuvantes.

2.4.1. RESTRIÇÃO DE PROTEÍNA E DE FÓSFORO NO ALIMENTO

Modificações na quantidade e qualidade da proteína têm sido a base da terapia dietética para pacientes com doenças renais há décadas. A recomendação de restrição proteica na alimentação de doentes renais crônicos

surgiu a partir da observação do aparecimento de manifestações urêmicas em pacientes com DRC que consumiam altos teores deste nutriente. A retenção de catabólitos proteicos normalmente excretados pelos rins está associada ao aumento da concentração de solutos urêmicos nos fluidos extra e intracelular. Esta retenção é reconhecida como sendo grande contribuinte para o início da síndrome urêmica (POLZIN et al., 2000).

Há muitos anos, o papel da proteína na evolução da falência renal vem sendo estudado, porém, ainda não há consenso entre pesquisadores sobre qual é o verdadeiro impacto da ingestão proteica na progressão da DRC em humanos, cães e gatos (POLZIN et al., 2000). Mais recentemente, pesquisadores têm questionado a necessidade de restrição proteica em alimentos coadjuvantes para gatos nefropatas devido, principalmente, a maior necessidade de proteína pelos gatos geriátricos e, sabe-se que a maioria dos gatos com DRC são mais velhos, além destes pacientes apresentarem perda da capacidade digestiva da proteína e gordura, associada a redução do peso corporal, escore de condição corporal e/ou muscular (POLZIN; CHURCHILL, 2016; SCHERK; LAFLAMME, 2016), o que poderia ser agravado com a menor inclusão deste nutriente no alimento. O ponto crítico para alguns pesquisadores é que boa parte das evidências que suportam a recomendação da restrição proteica são baseadas em estudos realizados em roedores e cães e, muitos deles, utilizaram alimentos com diferentes teores de nutrientes, além da proteína (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

Estudo em gatos com DRC induzida que receberam alimentos contendo 51% de proteína na matéria seca apresentaram maior consumo calórico, maior TFG, maior peso corporal, maiores concentrações séricas de albumina e ureia, maior hematócrito e menor calemia (corrigida após suplementação) do que quando comparados aos que receberam alimento contendo 27% (ADAMS et al., 1994). Entretanto, não é possível afirmar que as lesões tenham sido causadas pelo maior consumo de proteína presente no alimento teste, uma vez que este apresentava maior teor calórico e baixo potássio. A hipocalemia pode levar ou contribuir para a disfunção renal em gatos e o menor consumo calórico pode estar relacionado a efeito protetor em relação a função renal (SCHERK; LAFLAMME, 2016).

Trabalho semelhante foi conduzido por Finco et al. (1998) que compararam os efeitos da ingestão proteica e calórica em gatos nefrectomizados. Os que consumiram o alimento com 52% de proteína na matéria seca e 4.000kcal/Kg mantiveram o peso corporal, enquanto os que consumiram alimentos com 30 e 32% de proteína na matéria seca, perderam peso. Os autores não encontraram associação entre maior ingestão proteica e lesão renal, proteinúria ou diminuição da TFG.

Em estudo controlado com gatos doentes renais crônicos, que comparou a eficiência entre alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo (25,2% de proteína e 0,38 de fósforo na matéria seca *versus* 39,4 % de proteína e 0,8% de fósforo na matéria seca), observaram aumento progressivo das concentrações médias séricas de creatinina, BUN e fósforo em 10 gatos alimentados com o alimento de maior teor proteico enquanto que 25 gatos que receberam o alimento com menor teor proteico, apresentaram diminuição ou permaneceram com as concentrações estáveis ao longo dos 6 meses de estudo. Ademais, a maioria dos gatos que receberam o alimento com 39,4% de proteína perderam peso (HARTE et al., 1994).

A quantidade ideal de proteína para gatos com DRC ainda não foi estabelecida e não há estudos publicados que comparem somente os teores proteicos dos alimentos. Entretanto, o manejo nutricional na DRC felina é importante e novos estudos são necessários para avaliar a relação da dieta nos diferentes estádios da doença e, principalmente, os efeitos da restrição proteica em gatos, que possuem necessidades maiores que outras espécies, incluindo os cães (POLZIN; CHURCHILL, 2016; SCHERK; LAFLAMME, 2016).

Apesar do perfil nutricional dos alimentos coadjuvantes para gatos doentes renais crônicos não estar estabelecido, há pouca divergência entre estudiosos e veterinários a respeito dos prejuízos causados pelo fósforo na alimentação dos gatos com DRC. Em 2006, um grupo composto por veterinários nefrologistas propôs valores de referência para a concentração plasmática de fósforo para cada estádio da DRC de acordo com a classificação da IRIS (quadro1) (GEDDES et al., 2013; IRIS, 2019b).

Estudo clínico demonstrou diminuição dos teores de fósforo em gatos que consumiram alimento coadjuvante renal em comparação aos que continuaram recebendo seus alimentos habituais (GEDDES; ELLIOTT; SYME, 2013).

Quadro 1 – Recomendação de concentração plasmática de fósforo estabelecida para gatos com DRC de acordo com a IRIS (2019b)

Estádio da doença	**Concentração plasmática de fósforo para gatos com DRC**	
	mg/dL	**mmol/L**
1	N/A	N/A
2	2,5 – 4,5	0,81 - 1,45
3	2,5 – 5,0	0,81 - 1,61
4	2,5 – 6,0	0,81 – 1,94

IRIS: *International Renal Interest Society*

A retenção de fósforo na DRC pode levar a hiperfosfatemia e consequentemente promover o HPSR (POLZIN et al., 2000). Em animais sadios, a concentração sanguínea de fósforo é controlada predominantemente pelos rins. Em animais com DRC, a excreção deste elemento está comprometida, o que causa elevação nas concentrações do paratormônio (PTH), diminuição da produção de 1,25-dihidroxivitamina D e aumento da concentração do FGF-23. Nos estádios iniciais da DRC, estes mecanismos conseguem normalizar a concentração de fósforo (SCHERK; LAFLAMME, 2016). Quando a TFG reduz para menos de 20%, esse processo adaptativo atinge seu limite e resulta na hiperfosfatemia (POLZIN, 2010).

A hiperfosfatemia é uma alteração comum em felinos com DRC e foi detectada em aproximadamente 60% dos gatos com DRC, cuja prevalência aumenta à medida que a função renal decai (DIBARTOLA et al., 1987; BARBER; ELLIOTT, 1998). Estudos em cães (FINCO et al., 1995), gatos (KING et al., 2007) e humanos (ISAKOVA et al., 2009) com DRC associaram a hiperfosfatemia com maior taxa de mortalidade e lesões renais. Por isso, é interessante limitar a ingestão de fósforo nestes pacientes. Os benefícios desta redução incluem menor retenção e menor concentração sérica de fósforo, diminuição do HPSR, redução da progressão da doença e, consequentemente mortalidade (GEDDES et al., 2013).

A restrição de proteína e fósforo demonstrou ser benéfica em estudos com gatos com DRC. No primeiro estudo, a restrição de proteína e fósforo reduziu significativamente a concentração plasmática de fósforo e a atividade do PTH em gatos (BARBER et al., 1999). No segundo trabalho, houve diminuição nas

concentrações séricas de fósforo e ureia e menor aumento da concentração de PTH nos gatos manejados com alimentos coadjuvantes renais quando comparados aos que não receberam. Outro ponto positivo da ingestão de alimento coadjuvante, foi o maior tempo médio de sobrevida dos animais do grupo teste em relação ao grupo controle [633 *versus* 264 dias (ELLIOTT et al., 2000)].

A restrição de fósforo no alimento foi avaliada em gatos com DRC induzida. Os animais foram alimentados com dietas com diferentes teores de fósforo (0,24% e 1,56 % na matéria seca) por um período de 65 a 343 dias. Apesar dos autores não observarem diferenças na função renal, independente do alimento consumido, os animais que receberam o alimento com maior quantidade de fósforo apresentaram concentrações séricas de fósforo e PTH mais elevadas e em seus rins foram observadas lesões de mineralização, fibrose e infiltração de células mononucleadas, enquanto poucas ou nenhuma alteração foi encontrada nos rins dos animais que receberam o alimento com menor teor de fósforo (ROSS; FINCO; CROWELL, 1982).

2.5. DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os rins desempenham papel importante na síntese e troca de aminoácidos com outros órgãos, entretanto a importância e as vias envolvidas no metabolismo aminoacídico nos rins de felinos ainda não foi esclarecida. A glutamina é convertida em amônia neste órgão. Este processo é sensível ao pH e é responsável pela manutenção do equilíbrio acido-básico e excreção de nitrogênio. Dessa forma, o metabolismo da glutamina renal e amônia é complementar a síntese de ureia pelo fígado. A citrulina, derivada da quebra de glutamina intestinal, é convertida em arginina pelos rins. A captação renal da fenilalanina é acompanhada pela liberação de tirosina. Certos oligopeptídeos quando administrados, como por exemplo, dipeptídeos de glutamina, são convertidos pelos rins antes de serem utilizados nos processos metabólicos. Quantitativamente, para muitos aminoácidos, os rins são tão importantes quanto o metabolismo intermediário intestinal (VAN DE POLL et al., 2004).

Já foram comprovadas que várias anormalidades ocorrem no metabolismo das proteínas e aminoácidos nos estádios mais avançados da doença renal crônica em humanos (KOPPLE et al., 1978; TIZIANELLO et al., 1989; CEBALLOS et al., 1990; DURANTON et al., 2014), cães (HANSEN et al., 1992; BRUNETTO et al., 2021) e gatos (GOLDSTEIN et al., 1999). As evidências para esta afirmação incluem perda de peso e de massa magra, alteração nas concentrações de aminoácidos plasmáticos e musculares, queda nas concentrações de proteína sérica e muscular, redução do *pool* de albumina corpórea, elevação sérica de peptídeos e proteínas de pequeno tamanho molecular, aumento da concentração de produtos aminoacídicos metabólicos no plasma, urina e outros fluidos, alteração no tamanho dos *pools*, taxa de degradação de certos aminoácidos, como fenilalanina e valina e, alteração na atividade de diversas enzimas mediadoras na síntese ou degradação de amino-ácidos

Ao avaliar o perfil metabólico de cães com DRC nos estádios 3 e 4, por meio de análise metabolômica, Brunetto et al. (2021) observaram maiores concentrações de ureia, creatinina, citrato e alguns lipídeos e menores concentrações de lactato, aminoácidos de cadeia ramificada e glutamina quando comparados aos animais do grupo controle.

Pacientes humanos em estádios mais graves da doença, apresentaram concentrações reduzidas de leucina, glutamina, arginina e glutamato em comparação a indivíduos saudáveis (TIZIANELLO et al., 1989). Entretanto, os resultados apresentados neste estudo devem ser analisados com cautela, uma vez que as concentrações de aminoácidos sanguíneas são alteradas com as refeições e pela privação de alimento, conforme mostrado previamente por Pion et al. (1991).

Com o objetivo de avaliar a influência da insuficiência renal e o *status* nutricional nas concentrações plasmáticas de aminoácidos, Ceballos et al. (1990) avaliaram 81 pacientes humanos, em boa condição nutricional, em diferentes estádios da DRC. Em relação ao grupo controle, pacientes nos estádios intermediários da doença (clearance de creatinina >25mL/min) apresentaram aumento da concentração plasmática dos aminoácidos histidina, citrulina, ornitina, taurina, e 3-metil-histidina e baixo teor de serina. Os pacientes

com *clearance* de creatinina menores que 10mL/mn apresentaram moderada diminuição na concentração de valina, leucina e isoleucina.

Anormalidades nas concentrações de aminoácidos também foram verificadas em estudo com cães doentes renais e saudáveis que receberam dietas contendo 16 e 31% de proteína. Quando alimentados com a dieta de menor teor proteico, os cães apresentaram baixas concentrações séricas de serina e altas concentrações séricas de cistationina, fenilalanina e 3-metil-histidina. Ao receberem dieta com maior teor proteico, os cães apresentaram baixos teores de glutamina, leucina, prolina e serina e altas concentrações de 3-metil-histidina em relação aos cães saudáveis. A excreção de aminoácidos urinários em todos os cães com as duas dietas foi baixa (HANSEN et al., 1992).

O único estudo encontrado na literatura, em gatos diagnosticados com DRC que avaliou o efeito da dieta, status nutricional e escore de condição corporal na concentração plasmática de aminoácidos foi realizado por Goldenstein et al. (1999). Neste trabalho as concentrações plasmáticas foram mensuradas após a ingestão, de no mínimo duas semanas, de alimentos comerciais de manutenção e coadjuvante renal. Gatos com DRC apresentaram diminuição das concentrações plasmáticas de hidroxiprolina, glutamato, prolina, glicina, alanina, tirosina, triptofano e arginina e aumento da citrulina, asparagina, ornitina, 1-metil-histidina e 3-metil-histidina quando comparados aos animais saudáveis. As concentrações plasmáticas de alanina e citrulina estavam diminuídas, enquanto as concentrações de 3-metil-histidina, ornitina e metionina aumentaram nos felinos doentes com perda de apetite. A ingestão proteica, condição corporal e perda de peso não tiveram efeito na concentração plasmática de aminoácidos. É importante ressaltar que neste estudo, foram considerados saudáveis felinos com concentração sérica de creatinina que, de acordo com a classificação atual da IRIS (IRIS, 2019a), teriam sido classificados no estádio 2 da DRC. Além disso, os alimentos comerciais para cães e gatos passaram, nos últimos anos, por melhorias nos conceitos de seleção de ingredientes, digestibilidade e perfil de aminoácidos, o que pode modificar a concentração de aminoácidos desses animais.

2.6 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A composição corporal pode ser determinada por meio de diferentes técnicas, que variam em relação aos custos, grau de precisão, praticidade e grau de dificuldade (SANTAROSSA; PARR; VERBRUGGHE, 2017). A avaliação da composição corporal, em qualquer espécie, é importante em muitos aspectos como para prevenção da obesidade, detectar animais doentes e avaliar as necessidades energéticas das espécies estudadas (MUNDAY, 1994).

O óxido de deutério é um líquido estável e atóxico (MAWBY et al., 2004). A técnica da diluição do deutério é uma das mais efetivas para determinar a composição corporal de humanos e no ano de 1998 foi validada para uso em cães (BURKHOLDER; THATCHER, 1998).

O método da diluição de óxido de deutério é baseado na aplicação de uma dose conhecida no animal e na posterior determinação, por espectrometria de massa, do enriquecimento por deutério de uma amostra de água corpórea. A inoculação de deutério se faz através da via subcutânea (SC) e amostras de sangue são coletadas minutos antes e após duas a quatro horas à inoculação. Pela diferença obtida entre as concentrações do isótopo, a água corporal total (ACT) é calculada e, a partir de seu resultado, é possível calcular a massa corporal magra (MCM) e gordura corporal total (GCT) através das equações: MCM = ACT/0,73 e GCT = Peso-MCM (GONZALEZ et al., 2009; ZANGHI et al., 2013).

É comum que gatos com DRC apresentem perda de peso e massa magra e desenvolvam caquexia. Estas alterações no status nutricional do paciente podem ocorrer já nas primeiras manifestações clínicas que levam ao diagnóstico e, em alguns casos, estão relacionadas a doenças concomitantes ou complicações decorrentes da DRC, como por exemplo, o desenvolvimento de doenças do trato urinário (POLZIN; CHURCHILL, 2016).

Assim como nos gatos, a perda de massa muscular é uma complicação comum e importante em humanos com DRC e está associada ao aumento da mortalidade e atribuída entre a associação da má nutrição com perda de apetite e prescrição de dietas restritivas, principalmente de proteínas (LAFLAMME; GUNN-MOORE, 2014; OBI et al., 2015).

Apenas um estudo foi encontrado na literatura que avaliou a composição corporal de gatos doentes renais crônicos nos estádios 1 e 2 através da absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) após consumo de alimento coadjuvante renal (27,13% de proteína e 0,5% de fósforo na matéria seca e 4.078kcal/Kg) enriquecido com aminoácidos essenciais, L-carnitina, óleo de peixe, antioxidantes e maior densidade energética que o alimento controle (30,5% de proteína e 0,5% de fósforo na matéria seca e 4.569Kcal/Kg). Os gatos que consumiram o alimento controle tiveram perda de 11,1% de massa muscular, enquanto que os gatos que receberam o alimento teste mantiveram a massa muscular durante os seis meses de estudo (Hall et al., 2019).

No quadro 2 estão apresentados de forma sucinta, os resultados dos principais trabalhos publicados na literatura que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo em gatos com DRC.

Quadro 2 – Resultados de estudos que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína (PB) e fósforo (P) em gatos com DRC (continua)

Autores	Número de gatos	Estádio da DRC	Teores de PB e P nos alimentos*	Principais resultados
Harte et al. (1994)	35 animais com DRC espontânea	---	Alimento coadjuvante renal: 25,2%PB e 0,38%P Alimento controle: 39,4%PB e 0,8%P	Gatos alimentados com o alimento controle apresentaram concentrações séricas mais elevadas de creatinina, BUN e fósforo; estes perderam peso ao longo dos 6 meses de estudo
Finco et al. (1998)	28 que foram nefrectomizados	---	Alimento A: 30%PB e 0,9%P Alimento B: 32%PB e 1,0%P Alimento C: 57%PB e 1,0%P Alimento D: 52%PB e 1,0%P	Gatos que receberam o alimento com 52% de PB apresentaram maior peso corporal que os que consumiram os demais alimentos. Os autores não encontraram associação entre maior ingestão proteica e lesão renal, proteinúria ou diminuição da FGF-23

Quadro 2 – Resultados de estudos que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo em gatos com doença renal crônica (continua)

Autores	Número de gatos	Estádio da DRC	Teores de PB e P nos alimentos*	Principais resultados
**Elliot et al. (2000)	50 com DRC espontânea	---	Alimentos coadjuvantes renais: Alimento 1 (úmido): 24%PB e 0,4%P Alimento 2: 24%PB e 0,3%P Alimento 3: 22%PB e 0,3%P Alimento de manutenção: 48%PB e 1,9%P	Diminuição das concentrações séricas de fósforo e ureia e menor aumento da concentração de PTH nos gatos manejados com alimentos coadjuvantes renais quando comparados aos que não receberam e maior tempo de sobrevida (633 *versus* 264 dias, respectivamente)
Plantinga et al. (2005)	321 com DRC espontânea	---	Alimentos coadjuvantes renais: Alimento 1 (úmido): 21% PB e 0,3% P Alimento 2: 22%PB e 0,4% P Alimento 3 (úmido): 21% PB e 0,3% P	

Quadro 2 – Resultados de estudos que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo em gatos com DRC (continua)

			Alimento 4: 21% PB e 0,4% P Alimento 5: 25% PB e 0,6% P Alimento 6 (úmido): 20% PB e 0,3% P Alimento 7: 21% PB e 0,4% P Alimentos de manutenção não descritos	Gatos que consumiram alimentos coadjuvantes renais viveram em média 16 meses e os animais que receberam alimentos de manutenção viveram em média 7 meses
Ross et al. (2006)	45 com DRC espontânea	33DRC estádio 2 12 DRC estádio 3	Alimentos coadjuvantes renais Seco: 29% PB e 0,5% P Úmido: 28% PB e 0,5 P Alimentos de manutenção Seco: 46% PB e 0,9% P Úmido: 48% PB e 1,0 %P	Os animais que consumiram alimentos coadjuvantes apresentaram maior concentração sérica de BUN, não apresentaram crises urêmicas e nenhum morreu devido a DRC. Entretanto, 21,7% dos gatos que consumiram os alimentos de manutenção morreram em decorrência da doença

Quadro 2 – Resultados de estudos que avaliaram o efeito de alimentos com diferentes teores de proteína e fósforo em gatos com DRC (conclusão)

Autores	Número de gatos	Estádio da DRC	Teores de PB e P nos alimentos*	Principais resultados
Geddes; Elliot; Syme (2013)	44 com DRC espontânea	29 DRC estádio 2 14 DRC estádio 3 1 DRC estádio 4	Alimento 1: 23% PB e 0,3% P Alimento 2 (úmido): 7% PB e 0,10% P Alimento 3: 26% PB e 0,43% P Alimento de manutenção: não descrito	Gatos hiperfosfatêmicos que receberam alimento coadjuvante apresentaram diminuição das concentrações plasmáticas de fósforo, PTH e FGF-23
Hall et al. (2019)	20 com DRC espontânea	17 DRC estádio 1 3 DRC estádio 2	Alimento controle: 30,58 %PB e 0,48% P Alimento teste: 27,12%PB e 0,485 P	Gatos manejados com alimento teste tiveram aumento do peso e manutenção da massa muscular, apresentaram maior consumo de calorias (23%) e menor concentração de creatinina sérica
Ephraim; Jewell (2021)	22 com DRC espontânea	22 DRC estádio 1	Alimento P37: 39,4% PB e 0,55% P Alimento P32: 34,1% P e 0,51%P Alimento P26: 27,8% PB e 0,56 P	A concentração sérica de BUN, relação proteína:creatinina urinária e as concentrações plasmáticas de toxinas urêmicas foram mais elevadas após consumo do alimento P37

Fonte: MACHADO (2021). BUN: nitrogênio não ureico; DRC: doença renal crônica; FGF-23 = fator de crescimento de fibroblastos-23; P = fósforo; PB =proteína bruta; PTH= paratormônio

3. HIPÓTESE

A hipótese principal deste estudo é a de que o emprego de um alimento com 8,68 gramas de proteína e 0,12 gramas de fósforo em 100 kcal resultará em menor perda renal de aminoácidos, manutenção do status nutricional e retardo na perda de massa magra corporal de gatos doentes renais crônicos em estádios 1 e 2.

4. OBJETIVOS

4.1 PRINCIPAL

Avaliar os efeitos de um alimento com 8,68g de proteína e 0,12 gramas de fósforo em 100kcal, no perfil aminoacídico plasmático e urinário e na composição corporal de gatos doentes renais crônicos nos estádios 1 e 2.

4.2 SECUNDÁRIOS

Avaliar o efeito do alimento na manutenção do peso corporal, escores de condição corporal e massa muscular de gatos doentes renais crônicos estádios 1 e 2.

Analisar o impacto da redução da ingestão de fósforo na fosfatemia em gatos doentes renais crônicos estádios 1 e 2.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 LOCAL, INSTALAÇÕES E ANIMAIS

Todo o protocolo experimental foi conduzido de acordo com os princípios éticos de experimentação animal e sob aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP) (protocolo CEUA número 3590220221) e do Centro de Desenvolvimento Nutricional da PremieR pet® (protocolo CEUA número 088-18).

Os animais utilizados no estudo foram selecionados nos gatis do Centro de Desenvolvimento Nutricional da PremieR pet® (CDN), localizado na cidade de Dourado, São Paulo e no Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos (CEPEN pet) do Departamento de Nutrição e Produção Animal da FMVZ/USP, localizado na cidade de Pirassununga, São Paulo. O grupo teste foi selecionado, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: gatos machos e fêmeas castrados, independente da raça, com mais de um ano de idade, diagnosticados com DRC nos estádios 1 e 2, segundo classificação da IRIS (2019a), ECC entre 4 e 9 na escala de 1 a 9 pontos (LAFLAMME, 1997) e EMM 2 ou 3, de acordo com a escala de 4 pontos (MICHEL et al., 2011) e sem doenças concomitantes.

Para o diagnóstico e estadiamento da DRC, foram avaliados os prontuários e os dois últimos laudos ultrassonográficos dos 60 gatos do CDN para verificar a concentração sérica de creatinina, SDMA e alterações morfológicas compatíveis com os estádios 1 e 2. Os mesmos critérios foram seguidos com relação aos seis gatos do CEPEN pet.

Foram inclusos no grupo controle gatos machos e fêmeas castrados, independente da raça, com mais de um ano de idade, ECC entre 4 e 9 na escala de 1 a 9 pontos (LAFLAMME, 1997) e EMM 2 ou 3, de acordo com a escala de 4 pontos (MICHEL et al., 2011) e que não apresentaram alterações no exame de imagem, urina, hemograma, concentrações séricas de creatinina, nitrogênio não ureico (BUN), cálcio total, fósforo, sódio, potássio, cloro, proteína total, albumina, triglicérides e colesterol e, atividade sérica da fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamil transferase (GGT).

Os animais permaneceram em seus gatis habituais, sob mesma rotina diária e com livre acesso às áreas externas e interação com os funcionários de cada local.

5.2 DIETA E MANEJO ALIMENTAR

Antes do início do período experimental, todos os gatos receberam o mesmo alimento comercial por 30 dias, chamado de alimento “Basal” (Ba) com perfil recomendado para gatos geriátricos, com 10,34 gramas de proteína e 0,32 gramas de fósforo em 100 kcal (tabela 1). Após os 30 dias de padronização dietética, foi realizado período de adaptação de cinco dias, mediante mistura deste alimento à dieta teste (Te), que foi realizada de maneira gradual até que se atingisse a quantidade total recomendada do alimento coadjuvante renal. No primeiro dia de troca foi substituído 20% do alimento Ba pelo alimento Te e nos dias subsequentes foi realizada a troca diária de mais 20%, até que no 5º dia (dia 0) os gatos passaram a receber exclusivamente o alimento Te. A dieta Te foi fornecida por 60 dias e sua composição química e perfil aminoacídico estão apresentados na tabela 1.

O cálculo da quantidade fornecida foi efetuado de acordo com as recomendações de necessidade energética para gatos adultos através da fórmula: $75 \times (PC)^{0,67}$, na qual PC = peso corporal. O resultado obtido em Kcal/dia foi dividido pela energia metabolizável do alimento. Os animais foram reavaliados em relação ao manejo alimentar em intervalo de sete dias, durante os 60 dias do estudo.

O alimento foi formulado em software específico e extrusado na fábrica de rações da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (FMVZ/Unesp), localizada em Botucatu, São Paulo. A energia metabolizável foi determinada no Centro de Desenvolvimento Nutricional da PremieR pet®, por meio de ensaio de metabolismo, segundo as recomendações da AAFCO (2019). As análises bromatológicas de umidade, proteína bruta, extrato etéreo em hidrólise ácida, matéria mineral, cálcio e fósforo dos alimentos experimentais foram realizadas no Laboratório de Bromatologia da PremieR pet® e, as análises de potássio, sódio, ômega-3 e as de aminoácidos, no laboratório CBO®, localizado em Valinhos, SP.

Tabela 1 - Composição química e perfil aminoacídico do alimento basal (Ba) e do alimento teste (Te) empregados no estudo

Nutrientes (g/100 kcal)	**Ba**	**Te**
Proteína	9,84	8,29
Extrato etéreo em hidrólise ácida	4,98	3,77
Fibra bruta	0,59	0,39
Matéria mineral	1,78	1,03
Cálcio	0,31	0,12
Fósforo	0,27	0,11
Ca:P	1,12	1,08
Potássio	0,17	0,21
Sódio	0,19	0,07
Ômega-3	0,10	0,26
Energia metabolizável (kcal/Kg)	3.920	4.353
Aminoácidos essenciais		
Arginina	0,66	0,46
Fenilalanina	0,46	0,34
Histidina	0,25	0,17
Isoleucina	0,40	0,35
Leucina	0,89	0,75
Lisina	0,56	0,47
Metionina	0,27	0,16
Taurina	0,07	0,05
Treonina	0,39	0,34
Triptofano	0,08	0,08
Valina	0,49	0,44
Aminoácidos não essenciais		
Alanina	0,70	0,58
Aspartato	0,84	0,72
Cistina	0,11	0,10
Glicina	0,68	0,62
Glutamato	1,47	1,38
Prolina	0,67	0,62
Serina	0,49	0,41
Tirosina	0,37	0,29

Ingredientes alimento Ba: farinha de vísceras de frango, farinha de torresmo, glúten de milho 60, ovo em pó, aveia, polpa desidratada de beterraba, quirera de arroz, gordura de frango, óleo de soja, óleo refinado de peixe, cloreto de sódio, cloreto de potássio, levedura de cana-de-açúcar autolisada e desidratada, aditivo acidificante, BHA (Butilhidroxianisol), BHT (Butilhidroxitolueno), betaína, DL-metionina, extrato de Yucca, frutooligossacarídeos, mananooligossacarídeos, hidrolisado de fígado de aves e suíno, L-carnitina, L-lisina, parede celular de levedura, sulfato de condroitina, sulfato de glicosamina, taurina, acetato de DL-alfa tocoferol, acetato de retinol, ácido ascórbico monofosfato, ácido fólico, ácido pantotênico, biotina, bissulfito de menadiona nicotinamida, cianocobalamina, cloreto de colina, colecalciferol, niacina (ácido nicotínico), piridoxina, riboflavina, tiamina, ferro aminoácido quelato, iodeto de cálcio, manganês aminoácido

quelato, selenometionina hidroxi análoga, sulfato de cobre, sulfato de ferro, sulfato de zinco, zinco aminoácido quelato

Alimento Teste: albumina, farinha hidrolisada de frango, farinha de vísceras de frango, farinha de torresmo, glúten de milho 60, ovo em pó, proteína isolada de soja, cevada em grãos, farinha de mandioca, lecitina de soja, milho integral moído, polpa desidratada de beterraba, quirera de arroz, banha suína, óleo refinado de peixe, óleo de vísceras de frango, carbonato de cálcio, citrato de potássio, cloreto de potássio, frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos, levedura de cana-de-açúcar autolisada e desidratada, mananooligossacarídeos, aditivo acidificante, BHA (Butilhidroxianisol), BHT (Butilhidroxitolueno), DL-metionina, L-lisina, óxido de magnésio, sulfato de cálcio, taurina, acetato de DL-alfa tocoferol, acetato de retinol, ácido ascórbico monofosfato, ácido fólico, ácido pantotênico, biotina, bissulfito de menadiona nicotinamida, cianocobalamina, cloreto de colina, colecalciferol, niacina (ácido nicotínico), piridoxina, riboflavina, tiamina, ferro aminoácido quelato, iodeto de cálcio, manganês aminoácido quelato, selenometionina hidroxi análoga, sulfato de cobre, sulfato de ferro, sulfato de zinco, zinco aminoácido quelato

5.4 DELINEAMENTO E COLHEITA DE MATERIAL BIOLÓGICO

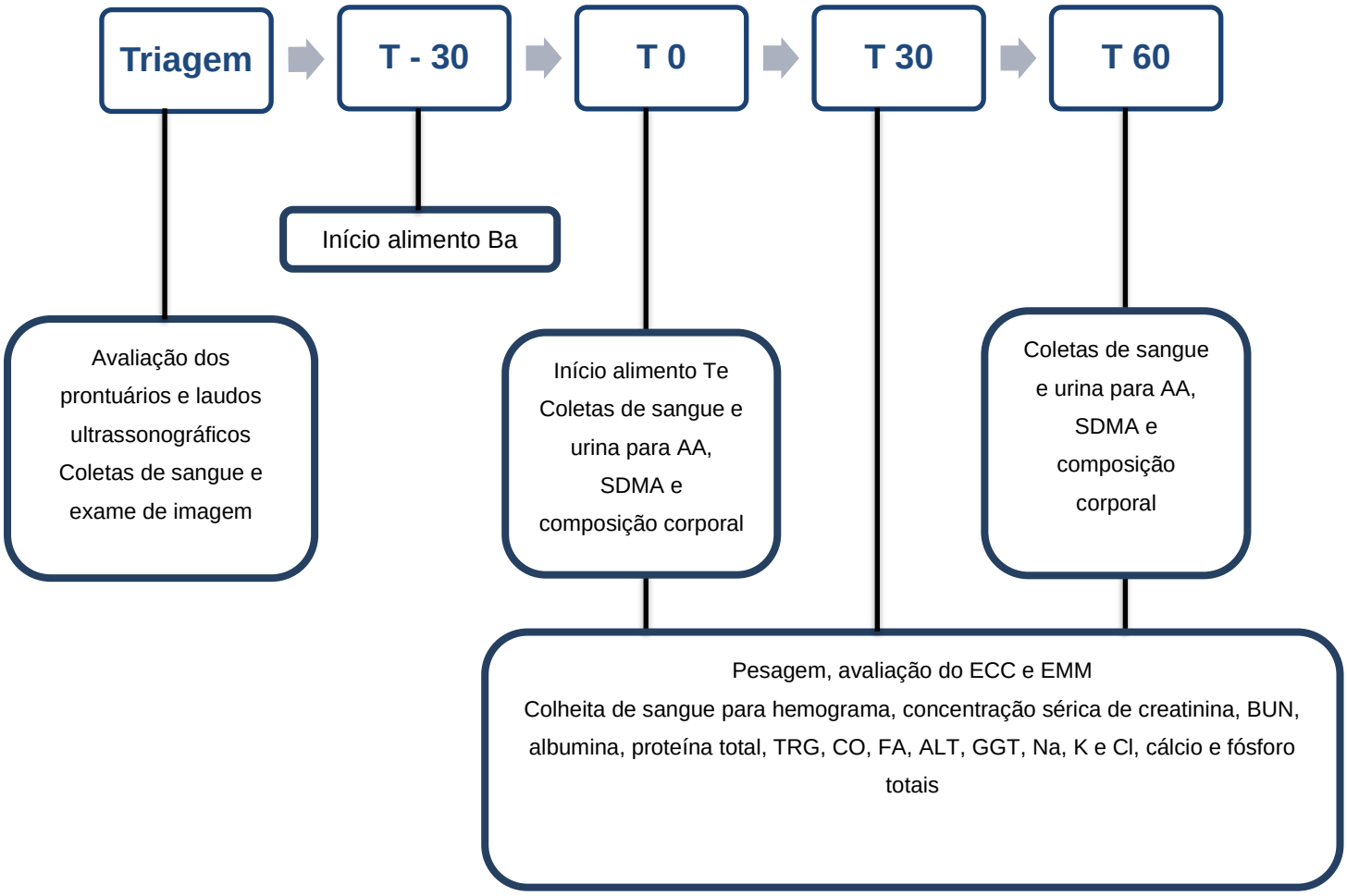
Os períodos do estudo foram determinados como tempos (T), sendo T0 o momento após os 30 dias de ingestão do alimento Basal, seguido dos tempos T30 (30 dias) e T60 (60 dias) de ingestão do alimento Teste.

Amostras de sangue foram coletadas após 8 horas de jejum alimentar para determinação do hemograma e das concentrações séricas de creatinina, SDMA, BUN, cálcio total, fósforo, sódio, potássio, cloro, proteína total, albumina, triglicérides, colesterol, atividade sérica da fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT) e concentração plasmática de AA. Com exceção da SDMA e dos AA, que foram coletadas amostras somente nos tempos T0 e T60, as demais análises foram determinadas nos três tempos do estudo.

A composição corporal foi avaliada por meio do ECC, EMM nos três tempos e pelo método de diluição de isótopos nos tempos T0 e T60. As colheitas de sangue foram realizadas após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas horas, por punção das veias jugulares e/ou cefálica. A urina foi coletada por cistocentese guiada por ultrassonografia.

Na figura 2 é possível observar, de forma ilustrativa, os procedimentos realizados em cada etapa do estudo.

Figura 2 - Esquema ilustrativo do delineamento experimental e das avaliações realizadas nos diferentes tempos experimentais



Fonte: MACHADO (2021)

Ba= basal; Te= teste; AA= aminoácidos; SDMA= dimetilarginina simétrica; ECC= escore de condição corporal; EMM= escore de massa muscular; BUN= nitrogênio não ureico; TRG= triglicérides; CO= colesterol; FA= fosfatase alcalina; ALT= alanina aminotransferase e GGT= gama-glutamil transferase; Na= sódio, K= potássio; Cl= cloro

5.4.1 ANÁLISES LABORATORIAIS

O hemograma e a mensuração das concentrações séricas de creatinina, BUN, cálcio e fósforo totais, Na, K, Cl, proteína total, albumina, triglicérides,

colesterol e atividade sérica da FA, ALT e GGT foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da PremieR pet®.

Para realização do hemograma, 0.5mL de sangue foi colocado em tubo com anticoagulante EDTA. As determinações foram realizadas em analisador automático de hematologia para uso veterinário da marca Mindray®, modelo BC-5000 Vet. A metodologia utilizada para contagem de leucócitos totais foi a citometria de fluxo por laser. O hematócrito foi determinado pelo método colorimétrico e os demais parâmetros foram determinados por impedância elétrica.

A mensuração das concentrações séricas de creatinina, BUN, cálcio total e fósforo, proteína total, albumina, triglicérides, colesterol e atividade sérica da FA, ALT e GGT foram realizadas em analisador bioquímico FUJI-DRI-CHEM NX500i, da marca Fujifilm®, determinados por colorimetria. As concentrações séricas de Na, K e Cl, por meio da metodologia de eletrodos íons seletivos.

A mensuração sérica da SDMA foi realizada através do teste *Catalyst* SDMA IDEXX, no analisador IDEXX *Catalyst One Analyzerper* pertencente a clínica veterinária Espaço Pet Care, localizada em São Carlos, SP.

Para obtenção do soro, o sangue foi coletado em tubo sem anticoagulante e mantido em repouso por 30 minutos. Após este período, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3.000 rpm e mantidas refrigeradas até o momento das análises.

5.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A pesagem dos animais foi realizada em balança digital de uso veterinário (BRASMED®) no tempo T-30 e em intervalo de 7 a 15 dias, durante os 60 dias do estudo.

A avaliação do ECC foi determinada de acordo com a escala de nove pontos, validada para gatos por Laflamme (1997). O EMM foi avaliado de acordo com a escala de 4 pontos (0-3) (MICHEL et al., 2011). Essas pontuações foram realizadas pela mesma pessoa durante todo o período experimental.

A avaliação da composição corporal foi determinada de maneira objetiva pelo método de diluição de isótopos de deutério. Foi inoculado, por via subcutânea, 1mL por kg de peso corporal de solução constituída por 10% de

deutério (D_2O) e 90% de cloreto de sódio a 0,9%. Amostras de sangue foram coletadas 10 minutos antes e duas horas após a aplicação da solução. Estas foram centrifugadas por 10 minutos a 3.000 rpm para extração do soro e armazenadas a - 20°C em criotubos âmbar de tampa rosqueável, vedados com parafilme.

Como a hidratação pode interferir na mensuração da água corporal total e consequentemente comprometer o cálculo da massa corporal magra e gordura corporal total, antes da primeira coleta de sangue, todos os animais passaram por exame físico para avaliação do tempo de turgor cutâneo, umidade das membranas mucosas e tempo de preenchimento capilar para estimar a porcentagem de desidratação.

As análises foram realizadas no Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP), seguindo a metodologia descrita por Ferrier et al. (2002). A partir destas amostras, foi possível quantificar a água corpórea e, então, prosseguir com os cálculos de MG e MM corpórea.

5.6 AMINOÁCIDOS SÉRICOS E URINÁRIOS

Após colheita de sangue e urina em tubo com heparina sódica, realizadas nos momentos T0 e T60, as amostras foram mantidas sob refrigeração e enviadas ao Laboratório de Genômica Funcional do Departamento de Nutrição e Produção Animal da FMVZ/USP, localizado em Pirassununga – SP, para serem centrifugadas em centrífuga refrigerada por 10 minutos, a 3.0000 rpm e ângulo de 45°. Alíquotas de 0,5mL de plasma e 1mL de urina foram congeladas a -80ºC até o encaminhamento para análise. As análises serão realizadas em duplicata no Laboratório de Nutrição de Monogástricos do Departamento de Nutrição e Produção Animal da FMVZ/USP, pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) em coluna LUNA C18 100Å 5u 250x4,6mm 00G-4252-EQ para determinação dos aminoácidos totais. Os aminoácidos livres serão analisados em coluna HPLC Luna 3u C18(2) 100A 250x4,6mm 00G-4251-E0, baseado em técnica descrita na literatura (WHITE; HART; FRY, 1986).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram obtidas as variáveis contagem de hemácias (células x 10^6/uL), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), volume corpuscular médio (VCM; fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM; g/dL), contagem de plaquetas (µL), leucócitos totais (µL), neutrófilos (µL), linfócitos (µL), monócitos (µL), eosinófilos (µL), basófilos (µL), proteína total (g/dL), albumina (g/dL), BUN (mg/dL), cálcio total (mg/dL), fósforo total (mg/dL), sódio (mEq/l), potássio (mEq/l), cloro (mEq/L), triglicérides (mg/dL), colesterol (mg/dL), FA (U/l), ALT (U/l), GGT (U/l), SDMA (µg/dL), porcentagem de água corporal (%), porcentagem de gordura corporal (%), porcentagem de massa muscular (%), ECC, EMM e peso corporal (kg).

Todas as variáveis foram avaliadas considerando um modelo linear misto geral que contemplou os efeitos fixos de grupo (animais controle; DRC estádio 1 ou DRC estádio 2); momentos (T0; T30 e T60) ou somente (T0 e T60); interação grupos x momentos, além dos efeitos aleatórios de animal dentro de grupo, classe de idade, raça e resíduo. Os animais dentro de cada grupo foram incluídos nas análises visando acomodar a estrutura de medidas repetidas nas mesmas unidades experimentais ao longo dos diferentes momentos avaliados. As estruturas de covariância entre as medidas repetidas foram avaliadas pelo critério de informação de Akaike (1973). As pressuposições dos modelos de análise de variância (normalidade e homogeneidade dos resíduos) foram realizadas simultaneamente por meio de análises de resíduos condicionais *Studentizados*. Em caso de resultados significativos para os efeitos fixos de grupos, momentos ou interação grupos x momentos, o Teste de Tukey foi utilizado, de forma apropriada, como procedimento para comparação das médias, visando manter o nível de confiança conjunto fixado. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do procedimento PROC MIXED, do programa *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) e valores de $p<0,05$ foram considerados significativos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ANIMAIS

Durante a seleção dos gatos, foram avaliados 60 prontuários do CDN e 6 do CEPEN pet. Destes, 32 gatos foram excluídos por não fazerem parte dos critérios de inclusão (20 filhotes, 01 diabético e 11 animais por estarem participando de outros estudos) e 10 gatos foram selecionados para comporem o grupo controle. Dos 24 gatos diagnosticados com DRC, seis foram excluídos devido a doenças concomitantes (quatro com doenças osteoarticulares e dois com cardiomiopatia hipertrófica) e 1 por estar no estádio 3 da DRC e 18 foram então selecionados para compor os grupos com DRC (7 gatos com DRC estádio 1 e 11 gatos com DRC estádio 2).

Após a primeira triagem, foi coletado sangue dos 28 gatos disponíveis, com intervalo de 15 dias e realizado exame de imagem para confirmação do diagnóstico e estadiamento da DRC. No decorrer das avaliações, foram excluídos dois gatos com DRC no estádio 2 e um gato com DRC estádio 1. O primeiro por não aceitar o alimento basal sem o uso de orexígeno, o segundo por apresentar ureterólito durante a primeira avaliação ultrassonográfica e o terceiro pelo desenvolvimento de síndrome vestibular e hiporexia. Desse modo, o estudo foi finalizado com 10 gatos que compuseram o grupo controle, 6 com DRC estádio 1 e 9 com DRC estádio 2. Na tabela 2 estão apresentadas as informações individuais dos animais que finalizaram o estudo e na tabela 3 estão apresentados os dados descritivos gerais do estudo.

Antes do início do estudo, o objetivo era formar grupos homogêneos em relação a idade, peso corporal e com ECC ideal. Entretanto, devido a pandemia da COVID-19, o Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-USP) permaneceu fechado, o que impossibilitou a triagem de número maior de animais e, consequentemente a formação de grupos mais homogêneos.

Tabela 2 - Características dos gatos (n=25) incluídos no estudo no início do protocolo experimental distribuídos entre os grupos controle, DRC 1 e DRC 2, de acordo com as duas mensurações da concentração sérica de creatinina

Raça	**Idade (anos)**	**Status sexual**	**Peso corporal (Kg)**	**ECC**	**EMM**	**Origem**	**Creatinina (mg/dL)**	
Grupo Controle (n=10)								
Exótico	3	FC	2,97	5	3	CDN	1,10	1,09
British shorthair	3	FC	4,63	6	3	CDN	1,30	1,48
Bengal	3	MC	5,37	5	3	CDN	1,30	1,28
Persa	8	MC	4,92	6	3	CDN	1,20	1,54
Persa	3	FC	3,69	5	3	CDN	1,02	1,20
Abssínio	3	MC	3,93	5	3	CDN	1,33	1,36
SRD	7	FC	4,92	6	3	CDN	1,45	1,39
Persa	3	MC	4,67	6	3	CDN	1,40	1,35
Persa	7	MC	4,61	5	2	CDN	1,14	1,56
SRD	13	MC	4,80	7	3	CEPEN	1,33	1,65
Média	**5,30**		**4,45**	**5,60**	**2,90**		**1,26**	**1,39**
Doente renal crônico estádio 1 (n=6)								
SRD	7	MC	4,93	5	3	CDN	1,19	1,27
SRD	9	MC	6,82	9	3	CDN	1,20	1,48
SRD	10	FC	5,06	9	3	CDN	1,59	1,40
SRD	13	MC	4,92	5	3	CEPEN	1,65	1,59
SRD	13	MC	5,19	5	3	CEPEN	1,54	1,42
SRD	13	MC	4,62	5	3	CEPEN	1,57	1,48
Média	**10,83**		**5,26**	**6,33**	**3,0**		**1,52**	**1,44**
Doente renal crônico estádio 2 (n=9)								
SRD	7	MC	4,92	5	2	CDN	1,80	1,75
SRD	7	MC	3,83	5	2	CDN	1,90	1,94
Ragdoll	7	FC	5,15	5	2	CDN	1,91	2,00
SRD	12	MC	6,17	7	3	CDN	1,90	1,76
Bengal	9	FC	3,55	5	3	CDN	1,75	1,46
SRD	19	FC	4,52	7	2	CDN	1,75	2,62
Maine Coon	7	MC	8,05	7	2	CDN	1,60	1,74
SRD	11	FC	3,17	5	2	CDN	2,17	2,15
SRD	13	MC	4,60	5	3	CEPEN	1,59	2,74
Média	**10,22**		**4,88**	**5,60**	**2,33**		**1,82**	**2,02**

MC: macho castrado; FC: fêmea castrada; ECC: escore de condição corporal; EMM: escore de massa muscular; CEPEN: Centro de Pesquisa em Nutrologia de Cães e Gatos do VNP/FMVZ-USP; CDN = Centro de Desenvolvimento Nutricional da PremieR pet®

Tabela 3 - Média, desvio padrão, coeficiente de variação, mínimo e máximo das variáveis peso corporal, escore de massa muscular, escore de condição corporal, parâmetros do hemograma, perfil bioquímico e SDMA dos gatos (n=25) avaliados no estudo (continua)

Variáveis	**Valores de Referência**	**Média**	**Desvio padrão**	**Coeficiente de variação**	**Mínimo**	**Máximo**
Peso corporal (kg)	---	4,78	1,05	21,96	2,88	8,04
Escore de condição corporal	0-3	5,73	1,22	21,33	4,00	9,00
Escore de massa muscular	1-9	2,69	0,46	17,24	2,00	3,00
			Hemograma			
Hemácias ($x10^6$/uL)	4,6 a 10,2	9,43	1,53	16,21	6,84	13,44
Hemoglobina (g/dL)	8,0 a 15,2	14,37	1,66	11,55	10,60	17,60
Hematócrito (%)	26,0 a 47,0	42,20	4,77	11,29	31,30	52,50
VCM (fL)	38,0 a 54,0	45,27	4,60	10,17	35,90	53,80
CHCM (g/dL)	29,0 a 36,0	34,07	1,50	4,39	31,30	37,00
Plaquetas (uL)	100.000 a 518.000	158.293,33	71.621,71	45,25	39.000,00	373.000,00
Leucócitos (uL)	5.500 a 19.500	10.764,93	3.286,70	30,53	5.320,00	19.100,00
Neutrófilos (uL)	3.120 a 12.580	5.762,19	2.209,80	38,35	2.240,00	11.020,00
Linfócitos (uL)	730 a 7.860	3.908,40	1.722,11	44,06	1.240,00	8.190,00
Monócitos (uL)	70 a 1.360	433,45	257,00	59,29	79,00	1.410,00
Eosinófilos (uL)	60 a 1.930	653,56	395,08	60,45	180,00	1.930,00
Basófilos (uL)	0 a 120	7,33	8,90	121,42	0,00	40,00

Tabela 3 - Média, desvio padrão, coeficiente de variação, mínimo e máximo das variáveis peso corporal, escore de massa muscular, escore de condição corporal, parâmetros do hemograma perfil bioquímico e SDMA dos gatos (n=25) avaliados no estudo (conclusão)

Variáveis	**Valores de Referência**	**Média**	**Desvio padrão**	**Coeficiente de variação**	**Mínimo**	**Máximo**
			Perfil bioquímico			
Proteína total (g/dL)	5,7 a 7,8	7,98	0,56	7,06	6,30	9,20
Albumina (g/dL)	2,3 a 3,5	3,45	0,28	8,13	2,70	4,20
Creatinina (mg/dL)	0 a 1,6	1,51	0,48	31,97	0,67	3,52
BUN (mg/dL)	17,6 a 32,8	27,21	7,84	28,81	18,10	56,60
Triglicérides (mg/dL)	17 a 104	53,39	24,71	46,28	17,00	156,00
Colesterol (mg/dL)	89 a 176	169,89	53,06	31,23	70,00	328,00
ALT (U/L)	22 a 84	65,04	32,23	49,55	30,00	242,00
FA (U/L)	9 a 53	31,96	15,50	48,50	15,00	110,00
GGT (U/L)	1 a 10	11,15	4,38	39,29	10,00	38,00
Ca total (mg/dL)	8,8 a 11,9	10,02	0,53	5,31	8,50	11,10
P total (mg/dL)	2,6 a 6,0	*5,45*	*0,92*	*16,82*	*3,60*	*7,80*
Na (mEq/l)	147 a 156	154,47	2,71	1,76	149,00	164,00
K (mEq/l)	3,4 a 4,6	4,92	0,43	8,80	3,90	6,20
Cl (mEq/l)	107 a 120	118,77	3,57	3,01	110,00	130,00
SDMA (mg/dL)	< 18	10,65	4,39	41,26	4,00	23,00

VCM: volume corpuscular médio; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; BUN: nitrogênio não ureico; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transferase; Ca: cálcio; P: fósforo; Na: sódio; K: potássio; Cl: cloro; SDMA: dimetilarginina simétrica

6.2 INGESTÃO DE ALIMENTO E NUTRIENTES

Não foi encontrada diferença em relação a ingestão do alimento, proteína, aminoácidos e fósforo entre os grupos (tabela 4), porém, houve diferença destas variáveis em relação aos tempos, conforme apresentado na tabela 5.

Como era esperado, no momento T0 a ingestão proteica e de fósforo foi maior, uma vez que o alimento basal possuía 19% de proteína e 145% de fósforo a mais em relação ao alimento teste (tabela 1), mesmo os animais apresentando maior consumo do alimento basal neste período. Por sua vez, a ingestão de fósforo foi 55% menor nos tempos em que os animais consumiram o alimento teste (T30 e T60) em relação ao tempo de consumo do alimento basal (T0). Ainda que a ingestão de fósforo tenha sido menor nos tempos mencionados, ficou acima do que é recomendado para gatos adultos em manutenção pela FEDIAF (2021), o que não ocorreu com a ingestão de proteína, conforme demonstrado na tabela 5.

A ingestão dos aminoácidos arginina (ARG), fenilalanina (FEN), histidina (HIS), lisina (LIS), metionina (MET) e taurina (TAU) apresentou diferença entre os momentos das avaliações e foi maior quando os gatos consumiram o alimento basal (T0), que continha maior teor destes aminoácidos (tabela 1) e menor em T30 e T60, momentos de menor ingestão proteica (tabela 5).

A ingestão de triptofano (TRP) apresentou diferença entre os momentos T0 e T60 (p=0,004), sendo mais consumido em T60. A leucina (LEU) apresentou diferença nos três momentos sendo que a maior ingestão ocorreu em T0, momento de maior ingestão de alimento e de proteína.

Por sua vez, a ingestão do aminoácido treonina (THR), foi significativamente maior em T0 e T60, possivelmente pela maior ingestão de proteína e calorias, respectivamente.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se inferir que o alimento teste proporcionou adequada ingestão de aminoácidos essenciais e ao mesmo tempo, importante redução na ingestão do fósforo, entretanto, sem ficar aquém do que é recomendado para gatos adultos em manutenção (FEDIAF, 2021).

Tabela 4 - Ingestão de nutrientes (média ± erro padrão da média) dos gatos (n=25) inclusos nos diferentes grupos experimentais

Variáveis	FEDIAF (2021)[1]	Efeito Tratamento			Média	p-valor*
		Grupo Controle	DRC 1	DRC 2		
Kcal/Kg^{0,67}	75 e 100	71,62±6,095	64,53±6,580	64,94±5,326	67,03^{NS}	0,4487
gPB/ Kg^{0,67}	6,25	6,32±0,5546	5,68±0,692	5,73±0,4547	5,06^{NS}	0,4467
gP/ Kg^{0,67}	0,06	0,12±0,0103	0,10±0,0129	0,11±0,0102	0,11^{NS}	0,4330
Aminoácidos (g/kg^{0,67})						
Arginina (ARG)	0,25	0,38±0,033	0,34±0,041	0,34±0,033	0,35^{NS}	0,4313
Histidina (HIS)	0,08	0,14±0,012	0,13±0,015	0,13±0,012	0,13^{NS}	0,5587
Isoleucina (ILE)	0,12	0,26±0,022	0,24±0,028	0,24±0,022	0,25^{NS}	0,4016
Leucina (LEU)	0,29	0,58±0,049	0,52±0,062	0,52±0,049	0,54^{NS}	0,4516
Lisina (LIS)	0,09	0,36±0,031	0,32±0,039	0,33±0,031	0,34^{NS}	0,4218
Metionina (MET)	0,04	0,14±0,012	0,12±0,015	0,13±0,012	0,13^{NS}	0,4931
Fenilalanina (FEN)	0,12	0,28±0,023	0,25±0,029	0,25±0,023	0,26^{NS}	0,4295
Taurina (TAU)	0,03	0,04±0,004	0,04±0,005	0,04±0,004	0,40^{Ns}	0,6756
Treonina (THR)	0,15	0,26±0,022	0,23±0,028	0,23±0,022	0,24^{NS}	0,4608
Triptofano (TRP)	0,04	0,06±0,005	0,05±0,005	0,05±0,005	0,06^{NS}	0,2768
Valina (VAL)	0,15	0,33±0,028	0,30±0,035	0,30±0,027	0,31^{NS}	0,4116
BCAA[2]	---	1,17	1,05	1,06	---	---

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2; NS: não significativo
[1] Quantidade mínima recomendada para gatos adultos em manutenção de acordo com a FEDIAF (2021)
Kcal= qulilocaloria; PB= proteína bruta; P= fósforo
[2]Aminoácidos de cadeia ramificada (soma dos aminoácidos isoleucina, leucina e valina)
*Teste de Tukey (p<0,05)

Tabela 5 – Ingestão de nutrientes (média ± erro padrão da média) dos gatos (n=25) inclusos nos diferentes grupos de acordo com o tempo

Variáveis	FEDIAF (2021)[1]	Dias do estudo			Média	p-valor
		T0	T30	T60		
Kcal/Kg^{0,67}	75 e 100	64,06±5,757^{A}	67,21±5,758^{AB}	69,81±5,758^{A}	67,02	0,0069
gPB/ Kg^{0,67}	6,25	6,31±0,524^{A}	5,58±0,524^{B}	5,84±0,524^{B}	5,91	< 0,0001
gP/ Kg^{0,67}	0,06	0,17±0,010^{A}	0,08±0,010^{B}	0,08±0,010^{B}	0,09	< 0,0001
Aminoácidos (g/kg^{0,67})						
Arginina (ARG)	0,25	0,42±0,031^{A}	0,31±0,031^{B}	0,33±0,031^{B}	0,35	< 0,0001
Histidina (HIS)	0,08	0,16±0,012^{A}	0,12±0,012^{B}	0,12±0,012^{B}	0,13	< 0,0001
Isoleucina (ILE)	0,12	0,26±0,021^{A}	0,24±0,021^{B}	0,25±0,021^{AB}	0,25	0,0040
Leucina (LEU)	0,29	0,57±0,046^{A}	0,51±0,046^{c}	0,54±0,046^{B}	0,54	< 0,0001
Lisina (LIS)	0,09	0,36±0,029^{A}	0,32±0,029^{B}	0,33±0,029^{B}	0,34	< 0,0001
Metionina (MET)	0,04	0,17±0,012^{A}	0,11±0,012^{B}	0,11±0,012^{B}	0,13	< 0,0001
Fenilalanina (FEN)	0,12	0,30±0,022^{A}	0,23±0,022^{B}	0,24±0,022^{B}	0,26	< 0,0001
Taurina (TAU)	0,03	0,04±0,004^{A}	0,03±0,004^{B}	0,04±0,004^{B}	0,04	< 0,0001
Treonina (THR)	0,15	0,25±0,021^{A}	0,23±0,021^{B}	0,24±0,021^{A}	0,24	0,0004
Triptofano (TRP)	0,04	0,05±0,004^{B}	0,06±0,004^{AB}	0,06±0,004^{A}	0,06	0,0008
Valina (VAL)	0,15	0,32±0,026^{A}	0,30±0,026^{B}	0,31±0,026^{AB}	0,31	0,0174
BCAA[2]	---	1,14	1,04	1,10	---	---

[1] Quantidade mínima recomendada para gatos adultos em manutenção de acordo com a FEDIAF (2021)
Kcal = quilocaloria; PB= proteína bruta; P= fósforo; Kg^{0,67} = peso metabólico
[2]Aminoácidos de cadeia ramificada (soma dos aminoácidos isoleucina, leucina e valina)
[A,B]Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey (p<0,01)

6.3. COMPOSIÇÃO CORPORAL

Houve interação entre os grupos avaliados com as variáveis ECC e peso corporal (Kg) (p= 0,0106; p=0,0016, respectivamente). Gatos do grupo controle e com DRC no estádio 1 não apresentaram diferença entre si e ao longo dos períodos avaliados (tabela 6). No presente estudo, não houve diferença na ingestão dos alimentos entre os gatos avaliados, que consumiram em média, 67,03 kcal/kg^{0,67} por dia (tabela 5). A manutenção do peso corporal e do ECC está associada ao consumo adequando de nutrientes e quilocalorias (kcal) diários. Embora neste estudo, a ingestão média de Kcal diários tenha ficado abaixo do recomendado para gatos adultos em manutenção [75 a 100 kcal/Kg^{0,67} (FEDIAF, 2021)], os gatos com DRC no estádio 1, mantiveram o peso corporal e ECC, demonstrando que talvez, para gatos com DRC, estes valores estejam superestimados.

Um estudo recente que também avaliou gatos com DRC estádios 1 e 2 que consumiram alimentos com diferentes teores proteicos (39,4% *versus* 34,07% e, aproximadamente 0,5% de fósforo com base na MS) (EPHRAIM; JEWELL, 2021) demonstrou esta associação, o que aponta que este estudo corrobora as informações publicadas por estes autores. Os alimentos utilizados no presente estudo possuíam teores adequados de aminoácidos essenciais, de acordo com as recomendações do NRC (2006) para gatos em manutenção (tabela 1). Estes resultados indicam que o alimento teste, não influenciou a ingestão e auxiliou na manutenção do peso e da massa muscular, nos gatos do grupo controle e com DRC no estádio 1 (tabelas 6 e 7, respectivamente), informação comprovada também pela avaliação da composição corporal (tabela 7).

Gatos com DRC no estádio 2 apresentaram perda de peso, redução do ECC (p<0,005) e do EMM (p=0,0008) após 60 dias de consumo do alimento teste (tabela 6). No entanto, ainda assim o ECC médio manteve-se dentro da pontuação ideal para a espécie (5/9) (LAFLAMME, 1997). A avaliação da composição corporal não detectou alterações na gordura corporal e na massa muscular dos gatos avaliados em relação ao início do estudo (tabela 7). A redução do ECC e do EMM nos gatos DRC estádio 2 pode ter sido associada a perda de peso observada nos gatos ao longo do estudo, uma vez que a avaliadora tinha contato diário e o histórico das pesagens dos gatos.

Uma alternativa, seria utilizar um avaliador que não tivesse conhecimento dos resultados das pesagens.

Devido a subjetividade da avaliação do ECC e EMM, a utilização de métodos objetivos que determinem com precisão a perda de gordura e de massa muscular nos estádios iniciais da DRC são ferramentas importantes pois, permitem intervenção nutricional precoce que garanta adequada ingestão de nutrientes e calorias, estabilização do peso corporal e ECC próximo do ideal (POLZIN, 2011b). O método da diluição de óxido de deutério para avaliação da composição corporal foi escolhido por ter já sido utilizado em gatos saudáveis (WOODROW et al., 1996; ZANGHI et al., 2013) e não haver necessidade de anestesiar os animais.

Apesar dos gatos DRC no estádio 2 terem mantido o ECC e a quantidade de massa muscular e massa gorda ao longo dos 60 dias de estudo, eles perderam em média, 290 gramas de peso corporal em relação a T0, o que pode impactar de forma negativa o tempo de sobrevida conforme demonstrado em estudo com gatos publicado por King et al. (2007) e em estudo recente com cães publicado por nosso grupo de pesquisa (PEDRINELLI et al., 2020). Por isso, detectar a perda de massa muscular e gordura corporal de forma precoce, por meio da utilização de métodos precisos, auxiliaria na escolha de um alimento ou manejo nutricional adequados com o objetivo de estabilizar o peso corporal e/ou retardar a perda de massa muscular.

Tabela 6 - Peso corporal e escore de condição corporal médios (± erro padrão da média) dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos

Efeito tratamento	Dias do estudo			Média
	0	30	60	
		Peso corporal (Kg)		
Grupo Controle	4,92±0,526	4,89±0,526	4,90±0,526	4,90
DRC 1	5,44±0,632	5,39±0,632	5,43±0,632	5,42
DRC 2	4,76±0,568[A]	4,63±0,568 [AB]	4,47±0,568[B]	4,62
Média	5,04	4,97	4,94	
		Escore de condição corporal		
Grupo Controle	5,59±0,367	5,57±0,368	5,47±0,368	5,54
DRC 1	6,15±0,470	6,14±0,470	6,15±0,470	6,14
DRC 2	5,75±0,417[A]	5,64±0,417[A]	5,09±0,417[B]	5,50
Média	5,83	5,79	5,57	

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2
[A,B] Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey ($p<0,05$)

Tabela 7- Escore de massa muscular, quantidades médias (± erro padrão da média) em kg de massa muscular e gordura corporal dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos e os tempos

	Efeito tratamento			**Média**	**p-valor**
Variáveis	**Grupo Controle**	**DRC 1**	**DRC 2**		
EMM	2,84±0,136[A]	3,00±0,168[A]	2,30±0,148[B]	2,73	0,0008
MM (Kg)	3,95±0,405	3,99±0,458	3,38 ±0,406	3,77	0,1352
GC (Kg)	1,27±0,242	1,86±0,297	1,29 ±0,239	1,47	0,1409
	Dias do estudo				
	0	**30**	**60**		
EMM	2,75 ±0,119	2,75±0,119	2,68±0,119	2,73	0,2131
MM (Kg)	3,81±0,365	NR	3,74±0,365	3,77	0,4559
GC (Kg)	1,54±0,198	NR	1,41±0,198	1,47	0,1887

EMM: escore de massa muscular; MM: massa muscular; GC: gordura corporal; Kg: quilograma; NR: não realizado
[A,B] Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey ($p<0,01$)

6.4 VARIÁVEIS DO HEMOGRAMA

Com exceção da contagem de plaquetas dos gatos saudáveis no tempo T60 que apresentou valor médio inferior ao de referência (100.000 a 518.000µL), todos os parâmetros do eritrograma e leucograma estavam dentro do intervalo de referência para a espécie nos períodos avaliados e mantiveram-se constantes dentro dos grupos. A trombocitopenia pode ter ocorrido por agregação plaquetária resultante do estrese causado pela contenção no momento da coleta, que levou ao aumento e retenção de cortisol no sangue (MCGROTTY, 2008). Na análise estatística foi observada diferença entre os grupos com DRC para o hematócrito e contagem de hemoglobina e entre os valores de VCM para o tempo T30, CHCM para T0 e total de leucócitos e neutrófilos entre T0 e T60. Todavia, conforme mencionado anteriormente, os parâmetros estavam dentro do intervalo de referência ou não apresentaram relevância clínica, conforme apresentado na tabela 8.

Tabela 8 - Hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média, leucócitos totais e neutrófilos médios (± erro padrão da média) dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos e os tempos

Variáveis	Valores de referência	Efeito tratamento			p-valor
		Grupo Controle	DRC 1	DRC 2	
Hematócrito (%)	26,0 a 47,0	43,38±1,980^{AB}	46,70±2,389^{A}	41,58±2,095^{B}	0,0289
Hemoglobina (g/dL)	8,0 a 15,3	14,67±0,635 ^{AB}	15,93±0,805^{B}	14,27±0,694^{A}	0,0467
		Dias do estudo			
		0	30	60	
VCM (fL)	38,0 a 54,0	43,48±1,506^{B}	44,27±1,506^{A}	43,14±1,507^{B}	0,0010
CHCM (g/dL)	29,0 a 36,0	35,61±0,324^{A}	33,59±0,324^{B}	33,77±0,324^{B}	<0,0001
Leucócitos (µL)	5.500 a 19.500	9.595±862,81^{B}	10.375±862,5^{AB}	11.272±863,83^{A}	0,0226
Neutrófilos (µL)	3.120 a 12.580	4.623±750,01^{B}	5.487 ±749,55^{AB}	6.054±750,25^{A}	0,0085

VCM: volume corpuscular médio; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média
^{A,B} Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey (p<0,05)

6.5 PERFIL BIOQUÍMICO

A proteína total, albumina, triglicérides, ALT, GGT, FA, NA, K e Cl encontraram-se dentro do intervalo de referência para a espécie entre os grupos. A concentração sérica de colesterol apresentou-se acima do valor de referência nos gatos com DRC no estádio 1 (média de 205, 58mg/dL; referência de 89 a 176mg/dL) mas sem diferença em relação aos gatos do grupo controle e com DRC no estádio 2. A hipercolesterolemia observada provavelmente está relacionada ao fato de dois animais do grupo estarem obesos [ECC 9 (tabela 2)] e, a maior porcentagem de tecido adiposo corporal resulta em aumento na concentração dos lipídeos séricos, principalmente triglicérides e/ou colesterol (FORD; LUDLOW, 2010). Os mesmos parâmetros apresentaram diferença nos três momentos da avaliação sem, contudo, apresentar relevância clínica por se encontrarem dentro do intervalo de referência para a espécie.

A obesidade está relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento da DRC em humanos (KOPPLE, 2010; STENVINKEL; ZOCCALI; IKIZLER, 2013) e possivelmente em cães (TVARIJONAVICIUTE et al., 2013) e um estudo foi encontrado na literatura que investigou a relação entre a obesidade em gatos e marcadores renais (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2020). Neste estudo, os autores não encontraram diferença nas concentrações séricas de creatinina, ureia e SDMA e na densidade e relação proteína-creatinina urinárias de gatos com ECC ideal e com sobrepeso. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar se a função renal de felinos é afetada pela obesidade.

As médias das variáveis que apresentaram efeito principal de tratamento e de tempo estão apresentadas nas tabelas 9 e 10, respectivamente.

6.5.1 NITROGÊNIO UREICO E CREATININA

As concentrações séricas de BUN e creatinina não apresentaram diferença entre os tempos avaliados (tabela 10). Porém, como era esperado, as concentrações de creatinina e BUN séricos nos gatos com DRC no estádio 2 foram maiores (p=0,0012) quando comparada ao grupo controle e gatos com DRC no estádio 1 (tabela 9).

A evolução da doença provoca perda de néfrons, havendo redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e, em consequência, nota-se aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina que indiretamente, avaliam a retenção dos compostos nitrogenados não proteicos no sangue (toxinas urêmicas), os quais deveriam ser eliminados por excreção renal (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

Apesar da ureia não ter sido avaliada neste estudo, o BUN, composto nitrogenado não proteico, proveniente do metabolismo de proteínas, é relativamente não tóxico e sua concentração pode apresentar boa correlação com os sinais da uremia. Portanto, ele é utilizado como um marcador das “toxinas urêmicas” retidas no sangue (POLZIN, 2011b).

Vale ressaltar que o valor de BUN é aproximadamente metade (0,446) da ureia sanguínea (HOSTEN, 1990) e as principais causas não renais para sua elevação são o aumento do catabolismo proteico, desidratação, ingestão de alimentos com alto teor proteico e uso de certos medicamentos, como corticoides (BACKLUND et al., 2011; POLZIN, 2011b).

Com o objetivo de avaliar se o consumo de alimento com maior teor proteico elevaria as concentrações de BUN e creatinina em gatos adultos castrados saudáveis, sem entretanto, alterar a função renal, Backlund et al. (2011) ofereceram por quatro semanas alimentos contendo 46 e 26% de proteína na MS e observaram aumento nas concentrações séricas de BUN e creatinina nos períodos em que os animais receberam o alimento com maior teor proteico.

Ross et al. (2006) ao avaliarem gatos com DRC nos estádios 2 e 3 manejados com alimentos seco e úmido formulados para gatos em manutenção (46% *versus* 48% de proteína e, 0,9% *versus* 1,0% de fósforo na matéria seca) e doentes renais (29% *versus* 28% de proteína e, 0,9 *versus* 0,5% de fósforo na matéria seca) por dois anos, verificaram menor concentração sérica de BUN nos animais alimentados com o alimento coadjuvante renal. Até o final do estudo, nenhum gato do grupo que recebeu o alimento coadjuvante apresentou crises urêmicas em comparação a 26,1% dos gatos que receberam o alimento de manutenção. Neste grupo, 21,7% dos animais vieram a óbito por causas relacionadas a DRC, enquanto nenhum gato do grupo que recebeu o alimento coadjuvante renal morreu.

No mais recente estudo publicado, realizado por Ephraim & Jewel (2021), gatos doentes renais crônicos (estádio 1), que consumiram alimentos coadjuvantes renais por 111 dias, contendo 27,8; 34,1 e 39,4% de proteína na MS, não apresentaram alterações nas concentrações de creatinina, porém, a concentração do BUN foi maior após o consumo do alimento com maior teor proteico. Além disso, os animais apresentaram maior relação proteína-creatinina urinária e maior concentração de toxinas urêmicas microbianas plasmáticas.

Como apontado anteriormente, uma das causas pré-renais relacionadas ao aumento da concentração do BUN é o consumo de alimentos com maior teor proteico, que pode ser confirmada pelos trabalhos citados (ROSS et al., 2006; BACKLUND et al., 2011; EPHRAIM; JEWELL, 2021). O fato da concentração de BUN não ter alterado ao longo do tempo no presente estudo (ou seja, a mudança dietética não impactou esta variável), pode estar relacionado à pequena variação na ingestão proteica. Ao se comparar o alimento Basal, fornecido até o momento T0 com o alimento teste, ingerido até T60, houve diminuição de 1,55g de proteína bruta/100kcal de EM, quantidade inferior a variação do conteúdo proteico dietético observado nos estudos citados, que foi de 4,90 e 5,08g de proteína bruta/100kcal de EM, nos alimentos secos e úmidos (ROSS et al., 2006); 5,97g de proteína bruta/100kcal de EM (BACKLUND et al., 2011) e 1,38 e 2,31g de proteína bruta/100 kcal de EM entre os alimentos P32 *versus* P26 e P37 *versus* P26, respectivamente (EPHRAIM; JEWELL, 2021).

Além da progressão da doença, uma das causas não renais para o aumento da creatinina sérica, observada nos animais no estádio 2, é a perda de massa muscular (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Aspecto que foi observado no presente estudo por meio da avaliação do EMM (p=0,0008), todavia não confirmada pela avaliação da composição corporal, que neste estudo, não apresentou diferença entre os tempos e tampouco entre os grupos avaliados (tabela 7).

A manutenção da massa magra em gatos com DRC nos estádios 1 e 2, foi verificada através de absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), após consumo de alimento coadjuvante renal com 27,12% de proteína e 0,48% de fósforo com base na MS (HALL et al., 2019). Apesar de não ter sido encontrado na literatura estudo que relacione a manutenção da massa magra com aumento da expectativa de vida de gatos com DRC, estudos em humanos e cães com

DRC, mostraram que a perda de massa muscular está relacionada a maior mortalidade (GRACIA-IGUACEL et al., 2013; RUDINSKY et al., 2018; PEDRINELLI et al., 2020).

Ao avaliarem 122 pacientes humanos com DRC em hemodiálise, Gracia-Iguacel et al. (2013) observaram que 53,8% dos pacientes que morreram ao longo do estudo apresentaram DEP, o único critério de má nutrição associado à mortalidade dos pacientes foi a perda de massa muscular.

Rudinisky et al. (2018) verificaram associação entre a perda do EMM com a redução do tempo de vida de cães com DRC. Resultado semelhante foi encontrado por Pedrinelli et al. (2020). Neste estudo, os autores observaram que os cães com DRC que apresentaram perda de massa muscular leve, moderada ou severa, no momento do diagnóstico, tiveram em média, 206, 122 e 45 dias de vida, respetivamente, quando comparado a 255 dias de vida dos que não apresentavam perda de massa muscular.

Os fatores que podem ter influenciado a manutenção da massa magra dos gatos com DRC e durante os 60 dias do estudo, incluem a ingestão de teores adequados de proteína e AAE, principalmente os de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina, conhecidos como BCAAs (*Branched chain amino acids*). Estes aminoácidos são necessários para a síntese de proteínas e neurotransmissores, servem como fonte de nitrogênio para a síntese de AANE, como a glutamina e a alanina e previnem a desnutrição proteica e a perda de massa muscular provocadas pela DRC (TOM; NAIR, 2006).

6.3.2 DIMETILARGININA SIMÉTRICA

A concentração da SDMA apresentou tendência de diferença entre os gatos doentes renais (p=0,0594) e diferença nos tempos T0 e T60 (p=0,0103), que podem ser verificadas nas tabelas 9 e 10, respectivamente.

Em T0 a concentração média foi de 11,28µg/dL e em T60 de 8,94µg/dL. Esta diferença pode estar relacionada ao consumo 1,3 vezes maior de arginina em T0 quando comparado ao consumo em T60 (0,42g/Kg^{0,67} *versus* 0,33 g/Kg^{0,67}), uma vez que este aminoácido é o precursor da SDMA (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Entretanto, como não foi possível obter o

resultado da análise dos aminoácidos plasmáticos até a conclusão deste trabalho, esta hipótese não pôde ser confirmada até o momento. Por outro lado, segundo Grauer (2016), as concentrações séricas de SDMA não estão correlacionadas às concentrações de arginina sérica em cães e gatos.

Estudos demonstraram que a SDMA não é influenciada por alterações na massa muscular (HALL et al., 2014b, 2015). Entretanto, nos tempos avaliados do presente estudo, a massa muscular não sofreu alteração, enquanto os valores de SDMA reduziram.

Gatos do grupo controle, nos momentos T0 e T60, apresentaram concentração média de 10µg/dL e 9,0µg/dL, respectivamente e, ao se avaliar os valores obtidos de forma individual em relação aos tempos, a SDMA em T60, foi mantida em dois gatos (22,5%), diminuiu em cinco (55%) e aumentou em dois (22,5%) em relação a T0, porém não ultrapassou 18µg/dL.

Em relação aos gatos com DRC no estádio 1, apenas um animal (16%) apresentou aumento da SDMA em T60 (de 6µg/dL para 7µg/dL) e os demais (84%) apresentaram diminuição da concentração sérica da SDMA. Todos os valores mantiveram-se abaixo de 18µg/dL, com concentração média de 11µg/dL em T0 e 7,0µg/dL em T60, o que é esperado para gatos neste estádio (IRIS, 2019a).

Nos gatos com DRC estádio 2, a concentração média ficou abaixo do intervalo de referência proposto pela IRIS (18 a 25µg/dL) (IRIS, 2019a) sendo o valor médio 14µg/dL em T0 e 11µg/dL em T60. Em T0, apenas um gato possuía concentração de 20µg/dL e apresentou diminuição de 40% em T60. Neste momento, dois animais (22%) apresentaram concentrações séricas de 23µg/dL e 18µg/dL, perda de apetite, perda de peso corporal e moderada azotemia, que os reclassificaria em estádio 3. Um gato (11%) apresentou aumento de 0,1% e, em seis animais (67%) a concentração da SDMA sérica diminuiu.

Alguns estudos foram conduzidos para avaliar a sensibilidade da SDMA como um marcador precoce da DRC em comparação a creatinina e, os dados demonstraram que a concentração deste marcador alterou-se com o declínio da TFG antes dos resultados obtidos com a creatinina (HALL et al., 2014a; NABITY et al., 2015; HALL et al., 2016a). Estudo em gatos idosos com DRC nos estádios 1 e 2, demonstrou aumento da SDMA em 81% dos animais, 17 meses antes da

creatinina. A sensibilidade e a especificidade da SDMA foram respectivamente 100% e 91% (HALL et al., 2014a).

Ao avaliarem o efeito da alimentação na concentração de SDMA e creatinina séricas de gatos idosos saudáveis, Hall et al. (2014b) não observaram diferença durante os seis meses de estudo. No entanto, gatos com idade acima de 15 anos apresentaram maior concentração de SDMA e menor de creatinina quando comparados aos gatos com menos de 12 anos.

Estudo similar que incluiu gatos com DRC estádio 1 apontou que dos 17 animais que consumiram alimento escolhido livremente por seus tutores durante seis meses, três (18%) apresentaram diminuição da SDMA sérica, 13 (76%) apresentaram aumento e um (6%) não apresentou alteração. Dos seis gatos que consumiram o alimento avaliado (alimento de manutenção para gatos idosos), a concentração sérica da SDMA diminuiu em três (50%), aumentou em dois (33%) e não se alterou em um (17%) (HALL et al., 2016b). Os autores atribuíram a diminuição e a estabilidade da SDMA sérica ao consumo do alimento teste. Todavia, nenhum método para a determinação da TFG foi realizado para confirmar esta hipótese e nenhuma informação sobre os alimentos escolhidos pelos tutores foi fornecida, o que dificulta a análise destes resultados.

Apesar da SDMA ser considerada um marcador precoce da DRC, neste estudo, houve disparidade entre o possível estadiamento realizado pelos valores de SDMA e creatinina. Na primeira avaliação, de forma individual, apenas um gato seria do grupo DRC 2 e migraria para o grupo DRC 1 em T60, baseado apenas na concentração de SDMA. Porém, optou-se por se considerar as concentrações séricas de creatinina como padrão para o estadiamento, visto que é um método mais antigo e convencional (POLZIN, 2013; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Pesquisas atuais apoiam o uso da SDMA como marcador precoce da DRC e que este metabólito deve ser mensurado em conjunto com a creatinina sérica e urinálise, incluindo a relação proteína-creatinina urinária, conforme recomendação da IRIS (IRIS, 2019a). Entretanto, os resultados encontrados no presente estudo demonstram que novas pesquisas são necessárias para comprovar a eficácia e a precisão da SDMA como biomarcador da função renal, seu comportamento nos diferentes estádios da doença e, os possíveis fatores não renais que podem influenciar nos valores obtidos, tais como o manejo

nutricional baseado no emprego de alimentos coadjuvantes renais, recomendados para o tratamento da DRC.

6.3.3 FÓSFORO TOTAL

A concentração sérica de fósforo não apresentou diferença entre os momentos avaliados, mas foi significativa entre os grupos controle e com DRC 1 (p=0,0210). Embora as concentrações séricas de fósforo dos gatos com DRC estivessem dentro do intervalo de referência (2,6 a 6,0mg/dL), seus valores ficaram acima do estipulado pela IRIS (2019b) para os estádios 1 e 2, o que os classifica como hiperfosfatêmicos (tabela 9). Nos tempos T0, T30 e T60, 67%; 50% e 83% dos gatos doentes renais estádio 1 e 89% (nos tempos T0 e T30) e 100% em T60, dos gatos estádio 2 eram hiperfosfatêmicos. Em estudo conduzido por Schauf et al. (2021), a concentração sérica de fósforo de gatos com DRC nos estádios iniciais, manteve-se dentro do intervalo de referência durante todo o estudo mas, foi maior que 4,5mg/dL após 3, 6 e 17 meses de consumo do alimento com baixos teores de proteína e fósforo em comparação ao alimento com moderado teor destes nutrientes.

A hiperfosfatemia é uma complicação frequente observada em gatos com DRC e pode ocorrer já nos estádios iniciais da doença (BARBER; ELLIOTT, 1998; FINCH; SYME; ELLIOTT, 2016). Por isso, a introdução de alimentos restritos em fósforo é recomendada a partir do estádio 2 ou quando a concentração de fósforo for maior que 4,5mg/dL (IRIS, 2019b) com o objetivo de minimizá-la. Apesar do alimento Teste ter proporcionado ingestão de fósforo 2,0 vezes menor que o alimento Basal (tabela 5) e conter carbonato de cálcio em sua composição, considerado quelante de fósforo, ainda assim, não foi observada redução na concentração sérica de fósforo durante os 60 dias de consumo (tabela 10), resposta esta que já indicaria o uso de outros quelantes de fósforo associados ao alimento coadjuvante (POLZIN, 2011b, 2017; IRIS, 2019b).

Seria interessante ter sido realizada a mensuração sérica do PTH e do FGF-23, pois é possível que os gatos com DRC tenham apresentado aumento das concentrações séricas destes marcadores, os quais indicam desenvolvimento do HPSR, considerado uma complicação frequente (GEDDES et al., 2013) e que colabora para a progressão da doença (POLZIN, 2011b). Entretanto, devido ao alto custo das análises, não foi possível mensurá-los. É importante ressaltar que até o final do estudo, não foram detectadas alterações relacionadas ao HPSR, como mineralização de tecidos moles acompanhada por ultrassonografia e osteodistrofia renal (GEDDES et al., 2013)

7. AMINOÁCIDOS PLASMÁTICOS E URINÁRIOS

Até a conclusão deste trabalho, as análises das concentrações de aminoácidos plasmáticos e urinários não foram realizadas devido ao tempo de exportação dos filtros de separação de aminoácidos empregados no cromatógrafo, que se tornou mais lento em função da pandemia de COVID-19. Para a finalização do presente estudo e melhor compreensão dos resultados, estas etapas ainda serão realizadas.

Tabela 9 - Concentrações séricas médias (± erro padrão da média) de proteína total, creatinina, nitrogênio não ureico, cálcio total, fósforo total, sódio, cloro, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, colesterol e dimetilarginina simétrica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os grupos

Variáveis	**Valores de referência**	***Efeito tratamento***			**Média**	**p-valor**
		Grupo Controle	**DRC 1**	**DRC 2**		
Proteína total (g/dL)	5,7 a 7,8	7,92±0,218	8,03±0,255	7,95±0,235	7,97	0,9185
Creatinina (mg/dL)	< 1,6	1,30±0,130[B]	1,21±0,163[B]	1,87±0,142[A]	1,46	0,0012
Nitrogênio não ureico (mg/dL)	17,6 a 32,8	24,00±2,180[B]	22,67±2,484[B]	34,18±2,314[A]	26,95	0,0002
Cálcio total (mg/dL)	8,8 a 11,9	9,69±0,122[B]	10,25±0,174[A]	10,180,139[A]	10,04	0,0149
Fósforo (mg/dL)	2,6 a 6,0	5,76±0,219[A]	4,88±0,257[B]	5,50±0,229[AB]	5,38	0,0210
Sódio (mEq/l)	147 a 156	153,82± 0,683	154,24±0,902	154,64±0,754	154,23	0,6294
Cloro (mEq/l)	107 a 120	117,82±0,985	117,87±1,254	119,28±1,082	118,32	0,2305
Fosfatase alcalina (U/L)	9 a 53	26,99±5,107	32,94±6,284	36,58±5,690	32,17	0,4060
Alanina aminotransferase (U/L)	22 a 84	63,03±10,246	56,68±13,408	77,38±11,792	65,70	0,4888
Colesterol (mg/dL)	89 a 176	146,39±17,240	205,58±20,184	176,90±18,634	176,29	0,0541
SDMA (µg/dL)	< 18	10,16±1,495	7,91±1,963	12,26±1,609	10,11	0,0594

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2; SDMA: dimetilarginina simétrica
[A,B] Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey ($p<0,05$)

Tabela 10 - Concentrações séricas médias (± erro padrão da média) de proteína total, creatinina, nitrogênio não ureico, cálcio total, fósforo total, sódio, cloro, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, colesterol e dimetilarginina simétrica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos

Variáveis	**Valores de referência**	***Dias do estudo***			**Média**	**p-valor**
		0	**30**	**60**		
Proteína total (g/dL)	5,7 a 7,8	8,03±0,186^{A}	8,09±0,186^{A}	7,78±0,186^{B}	7,97	0,0026
Creatinina (mg/dL)	< 1,6	1,54±0,115	1,41±0,115	1,42±0,115	1,46	0,1284
Nitrogênio não ureico (mg/dL)	17,6 a 32,8	27,71±1,926	25,79±1,925	27,34±1,927	26,95	0,0811
Cálcio total (mg/dL)	8,8 a 11,9	10,28±0,124^{A}	9,98±0,124^{B}	9,86±0,124^{B}	10,04	0,0024
Fósforo (mg/dL)	2,6 a 6,0	5,18±0,218^{A}	5,32±0,218^{A}	5,64 ±0,218^{A}	5,38	0,1253
Sódio (mEq/l)	147 a 156	152,60±0,694^{B}	153,76±0,694^{B}	156,33±0,694^{A}	154,23	<0,0001
Cloro (mEq/l)	107 a 120	116,43±0,982^{B}	117,68±0,982^{B}	120,85±0,982^{A}	118,32	<0,0001
Fosfatase alcalina (U/L)	9 a 53	34,14±3,919^{A}	30,52±3,918^{B}	31,85±3,920^{AB}	32,17	0,0099
Alanina aminotransferase (U/L)	22 a 84	70,28±7,012^{A}	64,24±7,021^{AB}	62,57±7,016^{B}	65,70	0,0096
Colesterol (mg/dL)	89 a 176	196,71±14,484^{A}	167,31±14,478^{B}	164,85±14,490^{B}	176,29	<0,0001
SDMA (µg/dL)	< 18	11,28±1,415^{A}	NR	8,94±1,387^{B}	10,11	0,0103

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2; SDMA: dimetilarginina simétrica; NR: não realizado
^{A,B} Médias seguidas de letras maiúsculas distintas nas linhas, diferem-se pelo teste de Tukey (p<0,05)

8. CONCLUSÕES

O alimento testado, manteve a composição corporal dos gatos doentes renais crônicos nos estádios 1 e 2; e o escore de condição corporal, peso corporal dos gatos doentes renais crônicos no estádio 1. Estes achados indicam que a intervenção nutricional e o uso de alimento coadjuvante renal com teor de proteína recomendado para gatos em manutenção e baixo fósforo podem auxiliar na redução da progressão da doença. Entretanto, apesar deste alimento proporcionar menor ingestão de fósforo nos gatos avaliados, o teor de fósforo testado não foi eficiente em reduzir a hiperfosfatemia nestes animais, alteração relacionada a maior taxa de mortalidade e lesões renais.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações deste estudo incluem o pouco tempo de ingestão do alimento teste, uma vez que 60 dias talvez não sejam suficientes para reduzir a hiperfosfatemia ou provocar alterações na composição corporal; não realização das mensurações séricas do PTH e FGF-23, que indicam o desenvolvimento do HPSR; não realização da mensuração sérica do cálcio iônico, fração biológica mais importante no soro para avaliar a calcemia. Outro ponto a ser considerado refere-se a questões éticas relacionadas ao desenvolvimento da pesquisa. Para o melhor delineamento do estudo, seria necessário incluir um grupo de animais com DRC alimentados com um alimento de manutenção para avaliar a evolução da doença. Entretanto já é sabido que estes alimentos podem piorar o quadro dos pacientes e implicar na redução da expectativa de vida dos gatos incluídos no grupo controle.

10. REFERÊNCIAS

ADAMS, L. G.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. D.; HOSTETTER, T. H. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 70, n. 3, p. 347–357, 1994. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/8145529>. Acesso em: 24 fev. 2021.

AKAIKE, H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. **Proceedings of the Second International Symposium on Information Theory.** p. 267–281, 1973.

ATZLER, D.; SCHWEDHLEM, E.; NAUCK, M.; ITTERMANN, T.; BOGER, R.H.; FRIEDRICH, N.Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the Study of Health in Pomerania. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 52, n. 12, p. 1835–1842, 2014.

BACKLUND, B.; ZORAN , D.L.; NABITY, M.B.; NORBY, B.; BAUER, J.E. Effects of dietary protein content on renal parameters in normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 698–704, 2011.

BARBER, P. J.; RAWLINGS, J. M.; MARKWELL, P. J.; ELLIOTT, J. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, n. 2, p. 669–692, 1999. Disponível em:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.17485827.1999.tb03039.x>.Acesso em 01 mar.2021.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 108–116, 1998. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03613.x. Acesso em 26 fev.2021.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012. Disponível em: <https://www.vetsmall.theclinics.com/action/showPdf?pii=S01955616%2812%2900072-1>. Acesso em 13 fev.2021.

BLACKWELL, S.; REILLY, D.S.J.; REID, D.; TALWAR,D.Plasma dimethylarginines during the acute inflammatory response. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, n. 6, p. 635–641, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.13652362.2010.02451.x?casa_token=Xig9ZcRLB4AAAAA%3A8B2ePOZbL0cpRGIKyaCtEza1r7M62fQJfDFPQqKth4qQ2nFo_3KsSfPKL_vLSfVB49SdqyJ4mQGsRILf>. Acesso em 29 out.2021.

BOYD, L.M.; LANGSTON, C.; THOMPSON, K.; ZIVIN, K.; IMANISHI, M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v.22, n.5, p.1111-1117, 2008. Disponívelem:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.19391676.2008.0163.x.>Acesso em 27 fev.2021.

BURKHOLDER, W.J.; THATCHER, C.D. Validation of predictive equations for use of deuterium oxide dilution to determine body composition in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 8, p. 927-937, 31 jul. 1998. Disponível em: < https://europepmc.org/article/med/9706194>. Acesso em: 27 fev. 2021.

BRUNETTO, M.A.; RUBERTI, B.; HALFEN, D.P.; CARAGELASCO, D.S.; VENDRAMINI, T.H.A.; PEDRINELLI, V.; MACEDO, H.T.; JEREMIAS, J.T.; PONTIERI, C.F.F.; OCAMPOS, F.M.M.; COLNAGO, L.A.; KOGIKA, M.M. Health and chronic kidney disease (CKD) dogs have differences in serum metabolomics and renal diet may have slowed disease progression. **Metabolites,** v.11, n.11, p. 1-13, 2021. Disponível em:< https://www.mdpi.com/2218-1989/11/11/782>. Acesso em 01 jan.2022.

CANNON, M. Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. **In Practice**, v. 38, n. October, p. 2–9, 2016. Disponível em:< https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1136/inp.i4914?casa_token=bA_5jx2GnfkAAAAA%3AJODRnxpU-72czCpWxb44NIDQz0LkEl5T3b0eFNu7wgpX5IMTJo63MTjjjxtMjiI7wp5vNGydzsEUWdg8>. Acesso em 07 jun.2021.

CEBALLOS, I.; CHAUVEAU, P.; GUERIN, V.; BARDET, J.; PARVY, P.; KAMOUN, P.; JUNGERS, P. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. **Clinica Chimica Acta**, v. 188, n. 2, p. 101–108, abr. 1990. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000989819090154K>. Acesso em: 28 fev. 2021.

CHEW, D. J. .; DIBARTOLA, S. P.; SCHENK, P.A. **Canine and feline nephrology and urology. Clinical evaluation of the urinary tract**. 2. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2011.

CLARKSON, C. E.; FLETCHER, T. F. Anatomy of the kidney and proxima ureter. In: BARTGES. J.; POLZIN, D. J. (Ed.). **Nephrology and Urology of Small Animals.** West Sussex: Willey-Blackwell, 2011. p. 3–9.

CORTADELLAS, O.; Del PALACIO, M.J.F.; TALAVERA, J.; BAYÓN, A. Calcium and phosporus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at differents stages of severity. **Journal Veterinary Internal Medicine,** v. 24, p. 73-79, 2010.

CUNNIGINGHAM, J. G. .; KLEIN, B. . **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4. ed. [s.l.] Elsevier Saunders, 2008.

DiBARTOLA, S.P.; RUTGERS, H.C.; ZACK.P.M.; TARR, M.J. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.190, n.9, p.1196-1202. Disponível em <https://europepmc.org/article/med/3583899>. Acesso em 26 fev.2021.

DURANTON, F.; LUNDIN, U.; GAYRARD, N.; MISCHAK, H.; APARICIO, M.; MOURAD, G.; DURÈS, JP.; WEINBERGER, K.M.; ARGILÉS, A. Plasma and urinary amino acid metabolomic profiling in patients with different levels of kidney function. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.9, n.1, p.37-45, 2014. Disponível em: < https://cjasn.asnjournals.org/content/9/1/37.short>. Acesso em: 29 jan.2022.

ELLIOTT, J.; RAWLINGS, J. M.; MARKWELL, P. J.; BARBER, P. J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 6, p. 235–42, jun. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879400>. Acesso em: 20 fev.2021.

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

EPHRAIM, E.; JEWELL, D. E. High Protein Consumption with Controlled Phosphorus Level Increases Plasma Concentrations of Uremic Toxins in Cats with Early Chronic Kidney Disease. **HSOA Journal of Food Science and Nutrition**, v. 7, n. 96, p. 1–8, 2021.

FEEMAN, W. E.; COUTO, C. G.; GRAY, T. L. Serum creatinine concentrations in retired racing greyhounds. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 1, p. 40–42, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-165X.2003.tb00312.x>.Acesso em 16 fev.2022.

FERRIER, L.; ROBERT, P.; DUMMON, H.; MARTIN, L.; NGUYEN, P. Evaluation of body composition in dogs by isotopic dilution using a low-cost technique, fourier-transform infrared spectroscopy. **Journal of Nutrition**, v. 132, n. 6 SUPPL. 1, p. 1725–1727, 2002. Disponível em:<https://academic.oup.com/jn/article/132/6/1725S/4687763?login=true>. Acesso em 04 fev.2021.

FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Parathyroid Hormone Concentration in Geriatric Cats with Various Degrees of Renal Function. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 10, p. 1326–35, 15 nov. 2012. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.241.10.1326>. Acesso em: 18 set. 2021.

FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 2, p. 602–610, 2016. Disponível em: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.13917>. Acesso em: 01 nov. 2021.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; VADEN, S.L.; FERGUSON, D.C. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. **Jorunal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 6, p. 418–

421, 1995.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BROWN, C.A.; CROWELL, W. A.; SUNVOLT G.; COOPER, T.L. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 05, p. 574–582, 5 may. 1998. Disponível em: < http://www.mousabilities.com/nutrition/crf/crf_protein.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2021.

FORD, R. B.; LUDLOW, C. L. Disorders of Lipid Metabolism. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSCH P.; NOVOTNY, B. J. (Ed.). **Small Animal Clinical Nutrition**. 5. ed. Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 544–557.

FORRESTER, S. D.; ADAMS, L. G.; ALLEN, T. A. Chronic kidney disease. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSCH P.; NOVOTNY, B. J. (Ed.). **Small Animal Clinical Nutrition**. 5. ed. Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 766–810.

FREEMAN, L.; BECVAROVA, I.; CAVE, N.; MACKAY, C.; NGUYEN, P.; RAMA, B.; TAKASHIMA, G.; TIFFIN, R.; TSJIMOTO, H.; van BEUKELEN, P. WASAVA. Nutritional Assessment Guidelines. **Journal of Small Animal Practice.** v.52, p. 385-396, 2011. Disponível em: <http://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwsava.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F01%2FWSAVA-Nutrition-Assessment-Guidelines-2011-JSAP.pdf&clen=866301&chunk=true>. Acesso em 26 jan.2022.

GALVAO, J. F. B.; NAGODE, L.A.; SCHENCK, P.A.; CHEW, D. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 134–162, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vec.12036>. Acesso em 01 mar.2021.

GEDDES, R. F.; FINCH, N.C.; SYME, H.M. The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 122–133, 2013. Disponível em: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vec.12032?casa_token=CydpElJjFAsAAAAA%3A613eUuaRMAJWKqgfk5nvRxJe7gbCfUpkNIy7VshmsXNcffPZNXXShOjQfTbZTxMFLm7DsAtYnHZDMqaP>. Acesso em 01 out.2021.

GEDDES, R. F.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1354–1361, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.12187>. Acesso em 16. fev. 2022.

GERMAN, A. J.; HOLDEN, S.L.; MOXHAM, G.L.; HOLMES, K.L.; HACKETT,

R.M.; RAWLINGS, J.M. A simple, reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2031–2033, 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/136/7/2031S/4664816?login=true>.Acesso em 23 mar.2021.

GIOVANINNI, L. H; KOGIKA, M.M.; LUSTOZA, M.D; RECHE JUNIOR, .A.; WIRTHL, V.A.B.F.; SIMÕES, D.M.N.; COELHO, B.M. Serum intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Veterinary Research,** v. 33, n.2, p. 229-235, 2013. Disponível em: <h chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fj%2Fpvb%2Fa%2FRCSThNq7MmSLP9n7JsrcYSB%2F%3Fformat%3Dpdf%26lang%3Den&clen=270585&chunk=true>.Acesso em 29 jan.2022.

GIOVANINNI, L. H. Hiperparatireoidismo Secundário Renal. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Ed.)**. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** 1. ed. São Paulo: Roca, 2015. p. 1410–1415.

GONZALEZ, M. C.; HORIE, L. M.; HOFFMAN, D. J.; HEYMSFIELD, S. B.; WAITZBERG, D. L. Composição Corporal. In: **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 323-340.

GRACIA-IGUACEL, C. GONZALEZ-PARRA, E.; PÉREZ-GOMES, M.V.; MAHILLO, I.; EGIDO, J.; ORTIZ, A.; CARRERO, J.J. Prevalence of protein-energy wasting syndrome andits association with mortality in haemodialysispatients in a centre in Spain. **Revista de Nefrologia**, v. 33, n. 4, p. 495–505, 2013. Disponível em: <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-X2013251413052897>.Acesso em 13.fev.2022.

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

GRAUER, G. F. Early Diagnose of Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats: Use of Serum Creatinine & Symmetric Dimethylarginine. **Today'S Veterinary Practice**, n. April, p. 68–72, 2016. chrome-Disponível em:<extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Ftodaysveterinarybusiness.com%2Fwpcontent%2Fuploads%2Fsites%2F4%2F2016%2F05%2F2016-0304_Early-DiagnosisCKD.pdf&clen=854555&chunk=true>. Acesso em 01 nov.2021.

GROSS, K. L.; YAMKA, R. M.; KHOO, C.; FRIESESN, K. G. Macronutrients. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSCH P.; NOVOTNY, B. J. (Ed.). **Small Animal Clinical Nutrition.** 5. ed. Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 49-105.

GUNN-MOORE, D.A.; SPARKES, A.H. An unexpectedly high prevalence of azotemia in Birman cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.4, n.3, p. 165-166, 2002.

GUTIERREZ O.; ISAKOVA, T.; RHEE, E.; SHAH, A.; HOMES, J.; COLLERONE, G.; JUPPNER, H.; WOLF, M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease.**Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2205–2215, 2005. Disponível em:<https://jasn.asnjournals.org/content/16/7/2205.short>. Acesso em 02. nov.2021.

HALL, J. A.;YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; YU, S.; JEWELL, D.E. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 588–596, 2014b. Disponível em:< https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023314004341?casa_token=yONpnY99waUAAAAA:DFR5Lw3xOHMVXeMgm2cxhMbLQtD3Bs0T7J_CbUbUTa31_0hxOr_ztAjS8nAdccpnduVCIxLInlA>. Acesso em 02.nov.2021.

HALL, J. A; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; JEWELL, D.E.Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1676–1683, 2014a. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.12445>. Acesso em 02 nov.2021.

HALL, J. A.;YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; MELENDEZ, L.D.; JEWELL, D.E.Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 808–814, 2015. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.12607>. Acesso em 02.nov.2021.

HALL, J. A.; MacLEAVY, j.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; SCHIEFELBEIN, H,; PAETAU-ROBINSON, I.; JEWELL, D.E.Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Cats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–14, 2016b. Disponível em:< https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153653>. Acesso em 02.nov.2021.

HALL, J. A.;YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; ALMES, K.; JEWELL, D.E.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, 2016a. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.13942>. Acesso em 02.nov.2021.

HALL, J. A. FRITSCH, D.A.; JEWELL, D.E.; BURRIS, P.A.;GROSS, K. Cats with IRIS stage 1 and 2 chronic kidney disease maintain body weight and lean muscle mass when fed food having increased caloric density, and enhanced

concentrations of carnitine and essential amino acids. **Veterinary Record**, v. 184, n. 6, p. 190, 2019. Disponível em:<https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1136/vr.104865>. Acesso em 04 abr.2021.

HALLER, M.; MULLER, W.; ESTELBERGER, W.; ARNOLD, P. Single-injection inulin clearance - A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 64, n. 2, p. 151–156, 1998. Disponíve, em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003452889890011X>. Acesso em 28 out.2021.

HANSEN, B.; DiBARTOLA, S.P.; CHEW, D.J.; BROWNIE, C.; BERRIE, H.K.Amino acid profiles in dogs with chronic renal failure fed two diets. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 3, p. 355–341, 1992.

HARJES, L.M.; PARKER, V.J.; DEMBEK, G.S.; YOUNG, G.S.; GIOVANINNI, L.H.; KOGIKA, M.M.; CHEW, D.J.; TORIBIO, R.E. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 784-790, 2017. Disponívem em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.14707/>. Acesso em 29 jan.2022.

HARRIS, R. C.; NEILSON, E. G. Toward a unified theory of renal progression. **Annual Review of Medicine**, v. 57, p. 365–380, 2006.

HARTE, J.G.; MARKWELL, P.J.; MORAILLON, R.M.; GETTINBY, G.G.; SMITH, B.H.E.; WILLS, H.M. Dietary Management of Naturally Occurring Chronic Renal Failure in Cats. **The Journal of Nutrition**, v.124, n.12, p.2660-2662, 1994.

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

HOLDEN, D. P. et al. Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine. **Circulation**, v. 108, n. 13, p. 1575–1580, 2003.

HOSTEN, A. O. BUN and Creatinine. In: H KENNETH WALKER; W DALLAS HALL, J. W. H. (Ed.). **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990. Disponívem em:< https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>. Acesso em 30 out.2021.

International Renal Interest Society (IRIS) - **IRIS Staging of CKD (modified 2019) International Renal Interest Society**, 2019b. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf>. Acesso em 07.fev.2021

International Renal Interest Society (IRIS) - **Treatment Recommendations for CKD in Cats** 2019a. . Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>.Acesso em 07.fev.2021

ISACOVA, T.; GUTIÉRREZ, O.M.; YUCHIAO, C.; ANAND, S.; TAMEZ, H.; SMITH, K.; THADHANI, R.; WOLF, M. Phosphorus blinders and survival on hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.20, n.2, 2009. Disponível em <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/20/2/388.full.pdf?with-ds=yes>. Acesso em 27 fev.2021.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C.; SWANSON, L. L. Clinical evaluation on dietary modification for treatment of spontaneous chronic failure in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association,** v. 220, n.8, p.1163-1170, 2002.

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. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)62716-4>.Acesso em 30 out.2021.

KIELSTEIN, J. T.; SALPETER, S.R.; BODE-BOERGER, M.; COOKE, J.P.; FLISER, D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function - A meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 9, p. 2446–2451, 2006. Disponível em:< https://academic.oup.com/ndt/article/21/9/2446/1939355?login=true>. Aceso em 28 out.2021.

KING, J.N.; SÉRERINE, T.; GUNN-MOORE, D.A.; GUNTHER, S. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v.21, n.5, p.906-916, 2007. Disponível em: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03042.x.> Acesso em 27 fev.2021.

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTONELLI, C. R. Doença Renal Crônica. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Ed.). **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2015. p. 1394–1409.

KONIG, H.E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos: texto e atlas colorido**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

KOPPLE, J. D.; JONES, M.; FUKUDA, S.; SWENDSEID, M.E. Amino acid and protein metabolism in renal failure. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 31, n. 9, p. 1532–1540, 1978. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/685869>. Acesso em: 14 fev. 2021.

KOPPLE, J. D. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 20, n. 5, p. S29–S30, 2010. Disponível em: < https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1051227610001366?token=88AAF1C

ADA4A16531952F737530C725071990D2C98B0654ED67B22B45E48AFF9DB16131C3248E2F8CA0292F5FE8AA31E&originRegion=us-east-1&originCreation=20220214001604 >.Acesso em 12.fev.2022.

KRZYZANOWSKA, K.; MITTERMAYER, F.; KOPP, H.P.; WOLZT, M.; SCHERNTHANER, G. Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 12, p. 6277–6281, 2004. Disponível em:< https://academic.oup.com/jcem/article/89/12/6277/2844661?login=true>. Acesso em 01 nov.2021.

LAFLAMME, D.P.; GUNN-MOORE, D. Nutrition of Aging Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n.4, p. 761-774, 2014. Disponívelem:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561614000461?via%3Dihub>. Acesso em 27 fev. 2021.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. **Feline Practice,** v. 25, n. 5, p. 13–18, 1997.

LIN, J.; LIN, L.; CHEN, S.; YU, L.; CHEN, S.; XIA, Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.33, n.2, p. 288-293, 2021.

LUND, E. M.; ARMSTRONG, J.; KIRKI, C. A.; KOLAR, L. M.; KLAUSNER, J. S. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.14, n. 9, p. 1336-1341, 1999. Disponível em:<https://pdfs.semanticscholar.org/55e4/9b2c68dcc907eef4244ae2316b6564754ee8.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2021.

LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 727-744, 2011. Disponível em: https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(11)00056-8/abstract. Acesso em 20.fev.2021.

MARINO, C.L.; LASCELLES, B.D, VADEN, S.L; GRUEN, M.; MARKS, S. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. **Journal of Feline Medicine and Surgery,** v.16, n. 6, p. 465-472, 2014.

MARLISS, E. B.; CHEVALIER, S.; GOUGEON, R.; MORAIS, J.A.; LAMARCHE, M.; ADEGOKE, O.A.J.; WU, G. Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. **Diabetologia**, v. 49, n. 2, p. 351–359, 2006. Disponível em:< https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-0066-6>. Acesso em 30 out.2021.

MAWBY, D.I.; BARTGES, J.W.; D´AVIGNON, A.; LAFLAMME, D.P.; MOYERS, T.D.; COTTRELL, T. Comparison of various methods for estimating body fat in

dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association,** v. 40, p. 109-114, 2004.

MCGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **In Practice**, v. 30, n. 9, p. 502–507, 2008.

MICHEL, K. E.; ANDERSON, W.; CUPP, C.; LAFLAMME, D. P. Correlation of a feline muscle mass score with body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry. **The British journal of nutrition**, v.18, n. 1, p.14-21, 31 mai. 1994. Disponível em: < https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-ofnutrition/article/correlation-of-a-feline-muscle-mass-score-with-bodycomposition-determined-bydualenergyxrayabsorptiometry/F7F0D96F089BD4A3E7BA88049318F700>. Acesso em: 27 fev. 2021.

MUNDAY, H. . Assessment of bdy composition in cats and dogs. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 106, p. S57-9, 1994.

NABITY, M. B.; LEES, G.E.; BOGGESS, M.M.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; RAKTIN, A.; AGUIAR, J.; RELFORD, R. 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**, v. 29, n. 4, p. 1036–1044, 2015. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.12835>. Acesso em 30 out.2021.

NAKAJIMA, T.; MATSUOKA, Y.; KAKIMOTO, Y. Isolation and identification of NG-Monomethyl NG, NG-Dimethyl- and NG,NG-Dimethylarginine from the hydrolysate of proteins of bovine brain. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 230, n. 2, p. 212–222, 1971. Disponível em:< https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304416571902066>. Acesso em 28 out.2021.

NIJVELDT, R. J.; VAN LEEUWEN, M.; VAN GULDENER, C.; STEHOUWER, D.A.; RAUWERDA, J.A., TEERLIK, T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. 11, p. 1999–2002, 2002. Disponível em:<https://academic.oup.com/ndt/article/17/11/1999/1896707?login=true>. Acesso em 30 out.2021.

NIJVELDT, R. J.; TEERLIK, T.; VAN GULDENER, C.; PRINS, H.A.; VAN LAMBALAGEN, A.A.; STEHOUWER, D.A.; RAUWERDA, J.A.; VAN LEEUWEN, M. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 2542–2550, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605276/>.Acesso em 30 out.2021.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. (NRC). **Nutrient requirements of dogs and**

cats. Washington, D.C: National Academy of Science; National Academy Press, 2006. 398 p.

OBI, Y.; QADER, H.; KOVESKY, C.P.; KALANTAR-ZADEH, K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n.3, p. 253-262.

ONOZATO, M. L.; TOJO, A.; LEIPER, J.; FUJITA, T.; PALM, F.; WILCOX, C.S. Expression of N G , N G -dimethylarginine and protein arginine n-methyltransferase isoforms in diabetic rat kidney. Effects of angiotensin II receptors blockers. **Diabetes**, v. 57, n. January, p. 172–180, 2008.

PEDRINELLI, V.; LIMA, D.M.; DUARTE, C.N.; TEIXEIRA, F.A.; PORSANI, M.; ZARIFI, C.; AMARAL, A.R.; VENDRAMINI, T.H.A.; KOGIKA, M.M.; BRUNETTO, M.A. Nutritional and laboratory parameters affect the survival of dogs with chronic kidney disease. **Journal Plos One.** v.15, n.6, p 1-12. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234712.>. Acesso em 20 fev.2021.

PÉREZ-LÓPEZ, L. et al. Kidney function and glucose metabolism in overweight and obese cats. **Veterinary Quarterly**, v. 40, n. 1, p. 132–139, 2020.

PION, P. D.; LEWIS, J.; GREENE, K.; ROGERS, Q. R.; MORRIS, J. G.; KITTLESON, M. D. Effect of meal-feeding and food deprivation on plasma and whole blood taurina concentrations in cats. **Journal of Nutrition,** v.121, p.177-178, 1991**.** Disponível em < https://www.researchgate.net/profile/Mark-Kittleson/publication/21215215_Effect_of_Meal-Feeding_and_Food_Deprivation_on_Plasma_and_Whole_Blood_Taurine_Concentrations_in_Cats1/links/09e415054f287b7651000000/Effect-of-Meal-Feeding-and-Food-Deprivation-on-Plasma-and-Whole-Blood-Taurine-Concentrations-in-Cats1.pdf7>. Acesso em 27 fev.2021.

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

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS, S.; JACOB, F. Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed? **Journal of Feline Medicine and Surgery,** v.2, p.75-82, 2000. Disponível em <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1053/jfms.2000.0077>. Acesso em 24 fev.2021.

POLZIN, D. J, OSBORNE, C.A.; JACOB, F.; ROSS, F. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2004. p. 1721-1749.

POLZIN, D.11 guidelines for conservatively treating chronic kidney disease: you can prolong and improve the quality of life in dogs and cats suffering from this reduction in kidney function by monitoring and treating key parameters and signs.

Veterinary Medicine, p. 788–799, 2007.

POLZIN, D. J. .; ROSS, S. .; OSBORNE, C. A. Calcitriol. In: BONAGURA**,** J.D.; TWEDT,D.C**. Kirk´s current veterinary therapy XIV**. St Louis: Sauders Elsevier, 2009. p. 892–895.
POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat**. 7. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2010. p. 1990-2021.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In: BARTGES. J.; POLZIN, D. J. (Ed.). **Nephrology and Urology of Small Animals**. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011b. p. 433–471.

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

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 205–215, 2013.

POLZIN, D. J.; CHURCHILL, J. A. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Pro View. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1049–1065, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561616300419?via%3Dihub>. Acesso em 22 fev.2021.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. (Ed.)**. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat**. 8. ed. St Louis: Sauders Elsevier, 2017. p. 4693–4775.

PRESSLER, B. M. Clinical Approach to Advanced Renal Function Testing in Dogs and Cats. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 35, n. 3, p. 487–502, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.001>.Acesso em 18 set.2021.

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**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016. Disponível em: < https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0195561616300468?token=EBF746D977454AD1FA5F52E5C7073A2A1C747F6D0DD9A11A04CE082F9538629EDFDC7F2887FE59353A12BDF4A5A48A4E&originRegion=us-east-1&originCreation=20220214001934>.Acesso em 18 set.2021.

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

ROSS, S.J.; OSBORNE, C.A.; KIRK, C.A.; LOWRY, S.R.; KOEHLER, L.A; POLZIN, D.J.Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. **Science And Technology**, v. 229, p. 949–957, 2006.

ROTH, E.; DRUML, W. Plasma amino acid imbalance : dangerous in chronic diseases ? **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 14, n. 1, p. 67–74, 2011. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/21088569>. Acesso em: 14 fev. 2021.

RUDINSKY, A. J.; HARJES, L.M.; BYRON, J.; CHEW, D.J.; TORIBIO, R.E.; LANGSTON, C.; PARKER, V.J. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1977–1982, 2018. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.15322>. Acesso em 13 fev.2022.

SANTAROSSA, A.; PARR, J. M.; VERBRUGGHE, A. The importance of assessing body composition of dogs and cats and methods available for use in clinical practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 5, p. 521–529, 2017.

SCHAUF, S.; COLTHERD, J.C.; ATWAL, J.; GILHAM, M.; CARVELL-MILLER, L.J.; RENFREW, H. ; ELLIOT, J.; ELLIOT, D.; BIJSMANS, E.S.; BIOUGE, V.C.; WATSON,P.; BAKKE, A.M.Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. August, p. 1–15, 2021. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.16263>. Acesso em 03 nov.2021.

SCHERK, M. A.; LAFLAMME, D. P. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Con View. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1067–1094, 2016. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561616300432?via%3Dihub>. Acesso em 22 fev.2021.

SKELLY, B. J. Primary Hyperparathyroidism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. (Ed.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat.** 8. ed. St Louis: Sauders Elsevier, 2016. p. 4169–4191.

STENVINKEL, P.; ZOCCALI, C.; IKIZLER, T. A. Obesity in CKD - What should nephrologists know? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 11, p. 1727–1736, 2013. Disponível em: <https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fjasn.asnjournals.org%2Fcontent%2Fjnephrol%2F24%2F11%2F1727.full.pdf%3Fwith-ds%3Dyes&clen=859324&chunk=true>.Acesso em 12 fev.2022.

STOCKMAN, J.; VILLAVERDE, C.; CORBEE, R. J. Calcium, Phosphorus, and Vitamin D in Dogs and Cats: Beyond the Bones. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 51, n. 3, p. 623–634, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.003>.Acesso em 30 out.2021.

TEERLINK, T.; NEELE, S.J.M.; DE JONG, S.; NETELENBOS, J.C.; STEHOUWER, C.D.A. Oestrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in healthy postmenopausal women. **Clinical Science**, v. 105, n. 1, p. 67–71, 2003.

TIZIANELLO, A.; DEFERRARI, G.; GARIBOTTO, G.; ROBAUDO, C.; SAFFIOTI, S.; PONTREMOLI, R. Amino acid imbalance in patients with chornic kidney disease. In: OLDRIZZI, L.; MASCHIO G., RUGIU C. (Ed.). **The Progressive Nature of Renal Disease: Myths and Facts,** v. 75, n. 5, p. 185-193, 1989.

TOM, A.; NAIR, K. S. Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 1, p. 324–330, 2006.
Van de POLL, M.C.G.; SOETERS, P. B.; DEUTZ, N. E. P.; FEARON, K.C.H.; DEJONG, C. H.C. Renal metabolismo of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 2, p. 185–197, 2004. Disponível em:< https://academic.oup.com/ajcn/article/79/2/185/4690080>. Acesso em 28 fev. 2021.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Effect of Weight Loss in Obese Dogs on Indicators of Renal Function or Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 31–38, 2013. Disponível em: < https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.12029>. Acesso em 12 fev. 2022.

VON HENDY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 156–165, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.006>.Acesso em 28 out.2021.

WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. Classificação em estádios da doença renal crônica em cães e gatos: abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, v. 40, n. 10, p. 2226–2234, 2010. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33119160020>. Acesso em: 17 fev.2021.

WHITE, A.; HART, R. J.; FRY, J. C. An evaluation of the Waters Pico-Tag system for the amino-acid analysis of food materials NH2--CH--CO0-. **The Journal of automatic chemistry**, v. 8, n. 4, p. 170–177, 1986. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jamc/1986/867320/>.Acesso em 30 out.2021.

WONG, W. W.; LEE, L. S.; KLEIN, P. D. Deuterium and oxygen-18 measurements on microliter samples of urine, plasma, saliva, and human milk. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 45, p. 905–913, 1987.

WOODROW, G.; OLDROYD, B.; TURNEY, J.H.; DAVIES, P.S.W.; DAY,J.M.E.; SMITH, M.A. Four-component model of body composition in chronic renal failure comprising dual-energy X-ray absorptiometry and measurement of total body water by deuterium oxide dilution. **Clinical Science**, v. 91, n. 6, p. 763–769, 1996.

ZANGHI, B. M.; CUPP, C. J.; PAN, Y.; TISSOT-FAVRE, D. G.; MILGRAM, N. W.; NAGY, T. R.; DOBSON, H. Noninvasive measurements of body condition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in cats. **American Journal of Veterinary Research,** v. 74, p. 721-732, 2013.

ZATZ, R. Doença/Insuficiência Renal Crônica. In: ZATZ, R. (Ed.). **Bases Fisiológicas da Nefrologia**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 333–360.

APÊNDICE A – DADOS DOS GRUPOS DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS AVALIADAS

Tabela 11 - Médias e erro padrão médios do peso corporal (Kg) creatinina sérica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos.

Efeito tratamento	Dias do Estudo			Média
	0	30	60	
		Peso Corporal (kg)		
Grupo Controle	4,92±0,526	4,89±0,526	4,91±0,526	4,91
DRC 1	5,44±0,632	5,39±0,632	5,43±0,632	5,42
DRC 2	4,76±0,568	4,63±0,568	4,47±0,568	4,62
Média	5,04	4,97	4,93	

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2

Tabela 12 - Médias e erro padrão médios da creatinina sérica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos.

Efeito tratamento	Dias do Estudo			Média
	0	30	60	
		Creatinina Sérica		
Grupo Controle	1,40±0,143	1,32±0,143	1,18±0,143	1,30
DRC 1	1,22±0,181	1,22±0,180	1,19±0,181	1,21
DRC 2	1,99±0,154	1,70±0,154	1,88±0,154	1,87
Média	1,54	1,41	1,42	

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2

Tabela 13 - Médias e erro padrão médios da massa muscular e da massa gorda, em quilos, dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos.

Efeito tratamento	Dias de Estudo			Média
	0	**30**	60	
		Massa Muscular (kg)		
Grupo Controle	3,98±0,415	NR	3,91±0,415	3,95
DRC 1	3,94±0,465	NR	4,04±0,465	3,99
DRC 2	3,50±0,411	NR	3,26±0,411	3,38
Média	3,81	---	3,74	
		Massa Gorda (kg)		
Grupo Controle	1,42±0,261	NR	1,13±0,261	1,27
DRC 1	1,90±0,308	NR	1,81±0,308	1,86
DRC 2	1,30±0,249	NR	1,28±0,249	1,29
Média	1,54	--	1,41	

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2;
NR: não realizado

Tabela 14 - Médias e erro padrão médios da dimetilarginina simétrica dos gatos (n=25) incluídos no estudo de acordo com os tempos e os grupos

Efeito tratamento	Dias de Estudo			Média
	0	**30**	60	
		SDMA (µg/dL)		
Grupo Controle	10,46±1,656	NR	9,86±1,608	10,16
DRC 1	9,57±2,173	NR	6,26±2,086	7,91
DRC 2	13,81±1,728	NR	10,70±1,728	12,26
Média	11,28	---	8,94	

DRC 1: doentes renais crônicos estádio 1; DRC 2: doentes renais crônicos estádio 2; SDMA: dimetilarginina simétrica; NR: não realizado