

PROTEÍNA EM GATOS

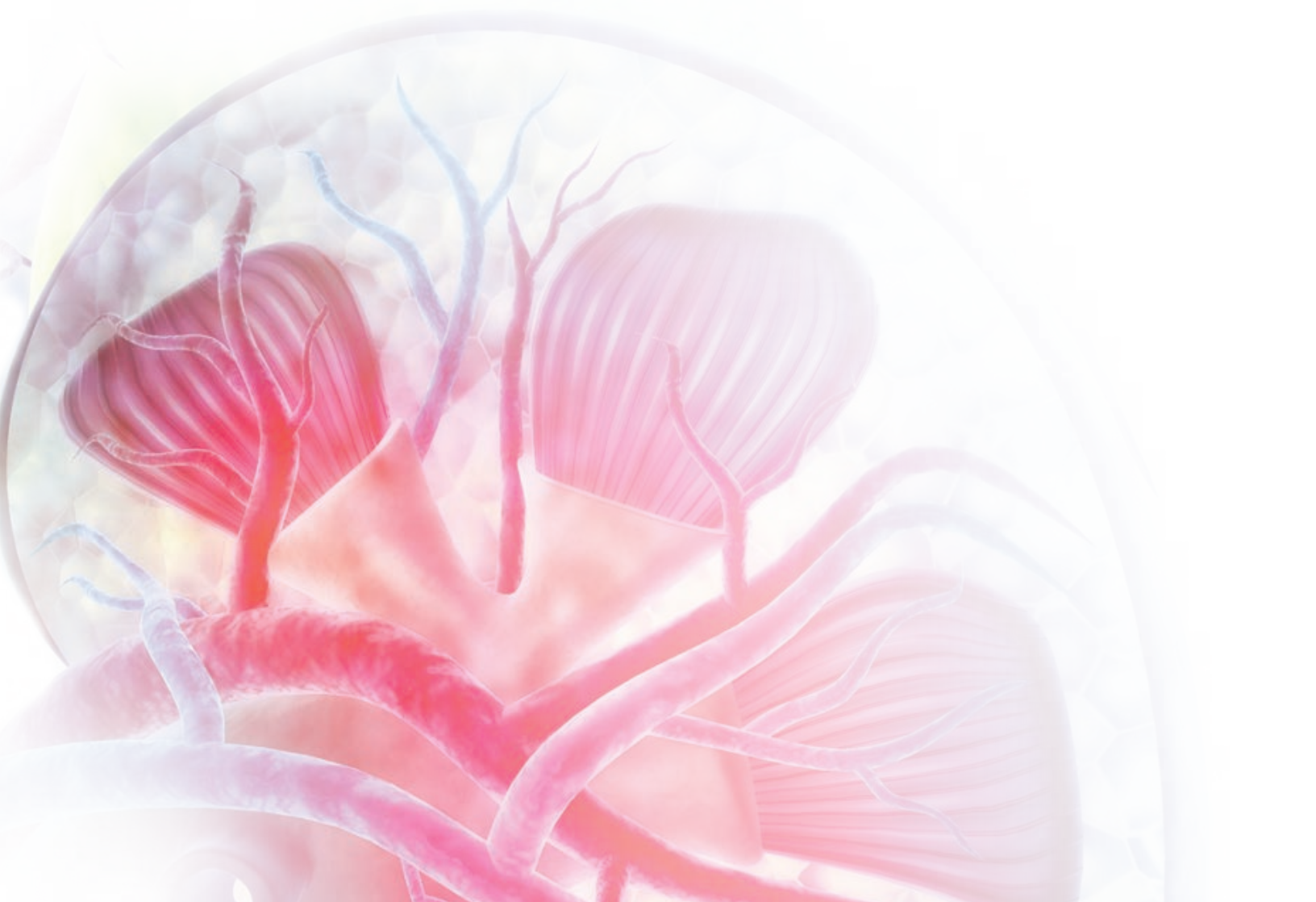
Com Doença Renal Crónica



PERSPETIVAS CIENTÍFICAS

A DOENÇA RENAL CRÔNICA É UMA PREOCUPAÇÃO DE SAÚDE COMUM EM GATOS IDOSOS

Nas últimas décadas, os gatos com doença renal crônica (DRC) têm sido tratados com dietas com um teor limitado de proteína e fósforo. Contudo, os gatos são uma espécie com elevados requisitos proteicos. Uma deficiência em proteína contribui para a perda de massa corporal magra e aumenta o risco de mortalidade.⁵ Avanços médicos que possibilitem uma detecção mais precoce da doença permitirão aos clínicos diagnosticar gatos com DRC e determinar a fase da doença de forma mais precisa, podendo oferecer as estratégias nutricionais mais adequadas às necessidades de cada gato.



ÍNDICE

2	Função renal saudável
3	Doença renal crónica
4	Estratégias nutricionais
4	Manter a massa corporal magra
5	Alterações alimentares fazem diferença
7	Proteína na urina
7	Nutrição por estadios

PONTOS-CHAVE

- 1 em cada 3 gatos com mais de 10 anos será diagnosticado com DRC⁴⁰
- O controlo nutricional é um pilar essencial dos cuidados de saúde a gatos com DRC
- A perda de massa corporal magra está associada a maior mortalidade em gatos idosos e com DRC^{5,23}
- A manutenção de níveis mais elevados de proteína nas fases precoces de DRC poderá ajudar a preservar a massa corporal magra
- Avanços na deteção precoce podem contribuir para uma melhor determinação do estadio de DRC e melhores estratégias nutricionais

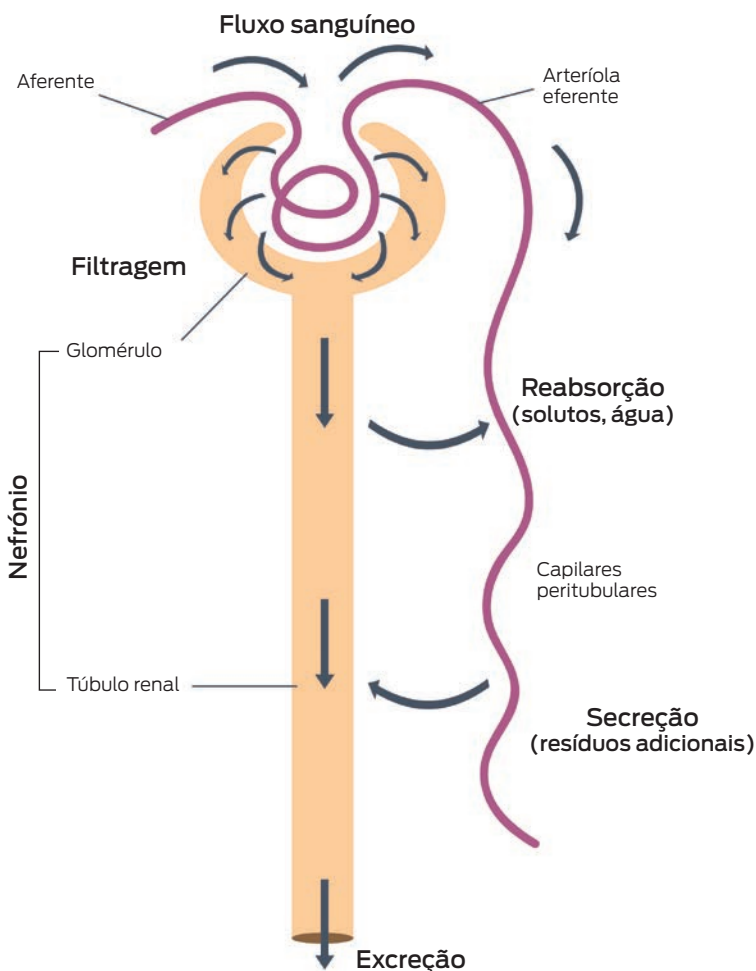
FUNÇÃO RENAL SAUDÁVEL

Os rins saudáveis filtram resíduos metabólicos e ajudam a manter o equilíbrio de fluidos e eletrólitos. Também ajudam a regular os níveis de fósforo e a produzir hormonas que estimulam a produção de glóbulos vermelhos.

Os nefrónios são a unidade funcional do rim. A este nível, os vasos sanguíneos provenientes do organismo alimentam o glomérulo, uma rede de alta pressão de capilares onde ocorre o primeiro passo da filtração.

O filtrado resultante passa depois por uma série de túbulos onde outras substâncias são adicionadas ou reabsorvidas para a corrente sanguínea antes do fluído ser drenado para ductos coletores que vão dar à bexiga.

Não há nenhuma causa comum para o desenvolvimento de doença renal felina, sendo mais de 50% dos casos idiopáticos, sem causa conhecida. Em gatos com DRC, os rins sofrem danos por inflamação e fibrose progressiva dos túbulos. Isto difere do que acontece na DRC em cães, em que é mais típica a afeção do glomérulo.⁹



DOENÇA RENAL CRÓNICA

Independentemente da causa que a provoca, a DRC resulta numa perda progressiva de nefrónios. Em fases precoces, os nefrónios ilesos compensam através de hipertrofia e taxas de filtração glomerular (TFG) aumentadas. Porém, esta resposta não pode ser mantida indefinidamente e, ao longo do tempo, a TFG diminui. Esta taxa mais lenta leva a uma filtração ineficiente, resultando num aumento nos níveis séricos de produtos residuais, como a creatinina, que deveriam ter sido removidos, ao passo que a proteína que deveria ser retida, passa para a urina.

Estas condições disfuncionais geram os biomarcadores-chave atualmente usados para monitorizar a progressão da doença renal: nitrogénio ureico no sangue (BUN), creatinina, fosfato, hormona paratiroideia (PTH), cálcio, sódio e potássio no soro, assim como gravidade específica da urina e proteína na urina.

Recentemente, a dimetilarginina simétrica (SDMA) foi apresentada como biomarcador para a deteção precoce da doença.²⁸ O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) é outro biomarcador com potencial prognóstico.^{24,25} Os níveis destes marcadores, juntamente com os sinais da doença, ajudam a avaliar a fase de DRC do gato.

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) desenvolveu diretrizes para a determinação da fase da DRC com base nos níveis de creatinina plasmática em jejum. Estas diretrizes foram adotadas pelas Sociedades Americana e Europeia de Nefrologia e Urologia Veterinária.³⁰

Estadio da DRC felina segundo a IRIS	1	2	3	4
Creatinina plasmática	<1,6 mg/dl	1,6-2,8 mg/dl	2,9-5,0 mg/dl	>5 mg/dl
SDMA	<18 µg/dl	18-25 µg/dl	26-38 µg/dl	>38 µg/dl



Fonte: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS

Em qualquer fase da doença renal, os objetivos do controle alimentar são: fornecer uma nutrição completa; mitigar as consequências clínicas da DRC, incluindo sinais de urêmia; abordar alterações na homeostasia resultantes da função renal inadequada; abrandar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida e o tempo de vida.³⁰

A DRC é uma doença de progressão lenta. Os gatos podem viver com a doença durante anos, destacando-se a importância de fornecer uma nutrição adequada durante o tratamento para a DRC.^{17, 25}

MANTER A MASSA CORPORAL MAGRA

Em gatos idosos saudáveis, a manutenção do peso corporal e da massa corporal magra (MCM) está associada a um risco de mortalidade reduzido.¹³

A manutenção da massa corporal magra requer uma ingestão adequada de calorias e proteínas. Embora alguns estudos demonstrem que os gatos conseguem acomodar metabolicamente vários níveis de proteína depois de as necessidades proteicas mínimas serem respondidas, uma ingestão inadequada de proteína leva a perda de massa corporal magra.²⁷ Por outro lado, uma maior ingestão de proteína pode reduzir a perda de MCM.^{36, 37, 45}

Cerca de 20% dos gatos seniores têm uma menor capacidade de digestão de proteína, o que sugere que estes gatos idosos possam ter maiores necessidades de proteína na dieta. Este aumento das necessidades proteicas relacionado com a idade foi confirmado em estudos com gatos idosos saudáveis.^{12,46}

Com a idade, os gatos perdem naturalmente MCM. Os gatos com DRC poderão perder ainda mais por causa de alterações metabólicas ou caquexia, a perda excessiva de músculo associada à doença, o que pode afetar a força, a função imunitária e a sobrevivência em geral.²²

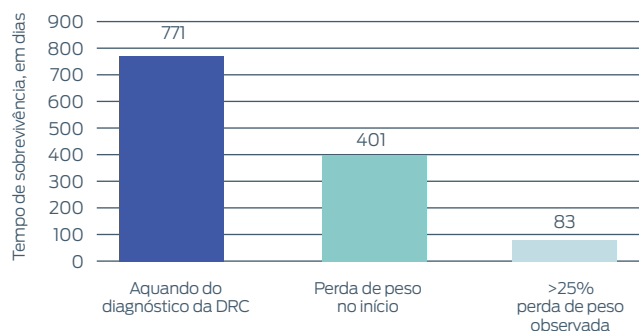
De entre 569 gatos com DRC, aqueles cujo peso corporal no momento do diagnóstico era superior à mediana do grupo de **4,2 kg** tiveram um tempo de sobrevivência significativamente mais longo do que os com pesos abaixo desta mediana.²³



Tanto no envelhecimento como na DRC, as perdas em MCM ou peso corporal estão associadas a uma maior mortalidade.^{5,23,56}

A perda de peso corporal e MCM muitas vezes começa antes da doença renal ser detetada nos gatos.^{23,28} Portanto, a preservação da MCM e do peso corporal são fatores nutricionais essenciais nestes felinos.

Tempo de sobrevivência e perda de peso⁵



A evidência de maiores necessidades proteicas em gatos idosos, assim como o maior risco de mortalidade com a perda de peso corporal e MCM, sugere que a restrição proteica possa não contribuir para uma nutrição ótima em gatos com DRC em fase precoce.

ALTERAÇÕES ALIMENTARES FAZEM DIFERENÇA

Vários estudos demonstraram que as “dietas renais” terapêuticas favorecem melhores resultados clínicos e podem prolongar o tempo de vida em gatos com DRC moderada a grave comparativamente a dietas de “manutenção” para gatos adultos.^{16,47,49}

As alterações às “dietas renais” costumam incluir menos proteína e fósforo e mais potássio, ácidos gordos ômega 3 e antioxidantes.^{16,30,38,47-49} Embora alguns estudos demonstrem claramente que as dietas terapêuticas têm um impacto positivo em gatos com DRC, o impacto da proteína não está definido de todo. Nas dietas renais, a proteína é apenas uma variável. Nestes estudos, as dietas diferiam não só no teor de proteína, como também fósforo e outros minerais, ácidos gordos e agentes tampão, podendo todos eles afetar a função renal.

Proteína na dieta

A principal justificação para a restrição dietética de proteína em gatos com DRC é reduzir a proteinúria glomerular e os resíduos nitrogenados e abrandar a progressão da DRC. Porém, os clínicos também pretendem evitar a perda de peso, a caquexia e a desnutrição proteica em gatos.

Vários estudos demonstraram que a proteína não contribui para a progressão da doença renal.

Num estudo, gatos com DRC induzida a receberem uma dieta com 51,7% de proteína desenvolveram mais problemas renais do que os gatos alimentados com 27,6% de proteína.¹ No entanto, a maioria dos gatos que receberam a dieta rica em proteína também desenvolveram hipocalcemia porque a dieta era deficiente em potássio e níveis baixos de potássio têm um impacto negativo nos rins, podendo induzir doença renal.¹⁴ Quando a deficiência em potássio foi corrigida no estudo, estes gatos já tinham vários marcadores de DRC avançada, que depois foram melhorando ao longo do estudo. Além disso, os gatos que receberam a dieta com menos proteína consumiram menos calorias, o que poderá ter um efeito renoprotetor.^{34,52} Tendo em conta estes fatores confundidores, não foi possível confirmar os efeitos dos níveis proteicos.

Para esclarecer os efeitos das calorias comparativamente à proteína na DRC, Finco et al. estudaram quatro grupos de gatos com DRC induzida que receberam uma de quatro dietas: pobre em proteína e calorias, pobre em proteína e rica em calorias, rica em proteína e pobre em calorias ou rica em proteína e calorias.¹⁹ Após um ano, apenas a ingestão de

muitas calorias teve um impacto negativo nos rins. Nenhum dos gatos que receberam dietas ricas em proteína mostrou aumento da gravidade das lesões renais, aumento da proteinúria ou reduções na TFG comparativamente aos que receberam as dietas pobres em proteína. Estes resultados foram semelhantes aos resultados de um estudo em cães, em que os níveis de proteína não tiveram efeitos negativos nos rins, mesmo perante DRC.²⁰

Um estudo controlado randomizado com gatos geriátricos com DRC em estadio 1 comparou biomarcadores renais de gatos alimentados com uma dieta de teste com 32% de proteína com os de gatos alimentados com dietas comerciais de manutenção.²⁹ Após seis meses, os gatos com a dieta de 32% de proteína mantiveram a capacidade de concentração da urina e mostraram reduções na SDMA, creatinina e BUN, ao passo que os gatos com os alimentos escolhidos pelos tutores tinham concentrações de urina reduzidas e níveis elevados de SDMA.

Embora a dieta de teste tenha sido formulada com ingredientes que supostamente têm efeitos renoprotetores, o nível proteico foi muito superior ao típico de dietas renais e semelhante ao de muitas dietas de manutenção para gatos. Este nível aumentado de proteína mostrou não ter efeitos adversos nos biomarcadores renais de gatos com fase precoce de DRC de acordo com a IRIS.²⁰



63% de proteína
A percentagem de proteína na dieta (considerando a matéria seca) de um gato de rua que “adequire” a sua própria comida.³³

Fósforo

O rim é a principal via de excreção de fósforo. Durante a progressão da DRC, se a ingestão de fósforo na dieta se mantiver constante, o declínio gradual na liberação de fósforo renal leva a aumentos nas concentrações séricas de fósforo (hiperfosfatemia).

Mesmo antes do início da hiperfosfatemia, o aumento das concentrações plasmáticas de fósforo desencadeia uma resposta nas glândulas paratiroides que equilibra os níveis de cálcio e fósforo. Além disso, um nível plasmático elevado de fosfato também desencadeia maiores níveis de FGF-23, uma proteína secretada por células ósseas que atua no aumento da excreção de fosfato na urina.

As glândulas paratiroides atuam num sistema de *feedback*: níveis séricos elevados de fósforo estimulam maiores níveis de PTH, levando a um aumento na reabsorção de fósforo e cálcio do osso. O hiperparatiroidismo renal secundário, com concentrações aumentadas da hormona paratiroideia (PTH), foi notificado em 84% dos gatos com DRC.³

Os níveis plasmáticos de fosfato também são indicadores da progressão de DRC felina.¹¹ Um estudo demonstrou que um aumento de 0,32 mmol/L (1 mg/dL) nos níveis plasmáticos de fósforo estava independentemente associado a um aumento de 41% no risco de progressão (em que a progressão era definida como um aumento igual ou superior a 25% na creatinina plasmática).¹¹

Minimizar a retenção de fósforo e a hiperfosfatemia parece abrandar a progressão da DRC e prolongar a sobrevivência.^{7,11} Portanto, a correção e prevenção da hiperfosfatemia é uma grande preocupação no controlo da DRC. Historicamente, isto tem sido abordado através da restrição da proteína. Muitos ingredientes proteicos têm um elevado teor em fósforo, pelo que a redução do teor proteico ajuda a reduzir a ingestão de fósforo.⁴² Contudo, é possível formular dietas com menos fósforo que mantenham simultaneamente níveis normais de proteína.

Um estudo em gatos com DRC induzida comparou uma dieta com níveis normais de fósforo (1,56% de fósforo, matéria seca) a uma dieta com níveis reduzidos de fósforo (0,42% de fósforo na matéria seca). Os resultados mostraram que níveis

mais baixos de fósforo reduziam a fibrose, a mineralização e outros efeitos adversos nos rins. No entanto, nenhuma das dietas causou alterações significativas nos parâmetros da função renal ao longo de 343 dias.⁴⁸

Os quelantes de fósforo podem ajudar a reduzir as acumulações séricas de fosfato na DRC e podem ser usados sem restrição da proteína da dieta. Num estudo de modelo cirúrgico sobre DRC, os investigadores demonstraram que os gatos alimentados com dietas de manutenção e quelantes de fósforo tinham reduções nos níveis séricos de fosfato e de PTH.⁸ Outro estudo, com gatos saudáveis, mostrou que um quelante de fósforo era tão eficaz como uma dieta pobre em fosfato na redução do fosfato na urina.⁴⁹

Embora a DRC em cães seja diferente da doença em gatos, um estudo de dois anos que analisou os níveis de fósforo e proteína em cães com DRC induzida mostrou que a sobrevivência era mais longa com dietas pobres em fósforo. No final do estudo, o nível de proteína não tinha afetado negativamente a sobrevivência, a DRC nem a morfologia renal.²⁰

Analisados em conjunto, estes estudos mostram que a restrição de fósforo, sem restrição de proteína, podem abrandar a progressão da DRC.

Recentemente, alguns estudos também demonstraram que concentrações plasmáticas mais elevadas de fosfato também desencadeavam maiores níveis de FGF-23, uma proteína secretada por células ósseas que atua no aumento da excreção de fosfato na urina.²⁶

Em pessoas, as concentrações plasmáticas de FGF-23 são um indicador independente da progressão da DRC.²¹ Nos gatos, estudos mostram que o FGF-23 aumentado no momento do diagnóstico de DRC está associado a um maior risco de progressão da doença nos 12 meses seguintes, assim como a um maior risco de morte.

Um estudo retrospectivo associou concentrações plasmáticas mais baixas de FGF-23 à administração de uma dieta pobre em fosfato em doentes felinos com DRC, mas ainda está por esclarecer com precisão o motivo da associação do FGF-23 à progressão da DRC em gatos ou se uma redução intencional do FGF-23 poderia aumentar o tempo de sobrevivência.²⁵

São necessários mais estudos para perceber as interações complexas do FGF-23 no rim e nas glândulas paratiroides, mas poderá tornar-se num biomarcador útil para a previsão de piores desfechos.³⁹

PROTEÍNA NA URINA

Quando os glomérulos renais não conseguem filtrar adequadamente, começam a surgir quantidades microscópicas de proteína na urina, uma condição denominada proteinúria. O aumento da quantidade de proteinúria é um indicador de mau prognóstico para a progressão da DRC.^{11,31,33,51}

Em pessoas com danos renais, níveis elevados de proteína na dieta estão associados a maior proteinúria. O mesmo não parece acontecer em gatos. A DRC nas pessoas começa com maior frequência com doença glomerular secundária a diabetes, hipertensão ou outros problemas que já comprometeram a saúde geral e a função renal.⁴⁴

Contudo, a administração de diferentes níveis de proteína na dieta a gatos com DRC resultou em níveis de proteinúria não relacionados com o consumo proteico.¹⁹ Além disso, vários estudos que usaram inibidores das enzimas de conversão da angiotensina (ECA) para controlar a proteinúria em gatos com DRC mostraram que as reduções na proteinúria eram independentes da proteína ingerida.^{6,50,55}

No geral, a proteinúria é um indicador de mau prognóstico. Em gatos, parece não estar associada ao consumo de proteína.

NUTRIÇÃO POR ESTÁDIOS

O controlo nutricional pode ajudar os gatos a viver com DRC durante muitos anos. O desafio é equilibrar as necessidades nutricionais únicas dos gatos com alterações alimentares que melhorem os sinais clínicos e abrandem a progressão da doença.

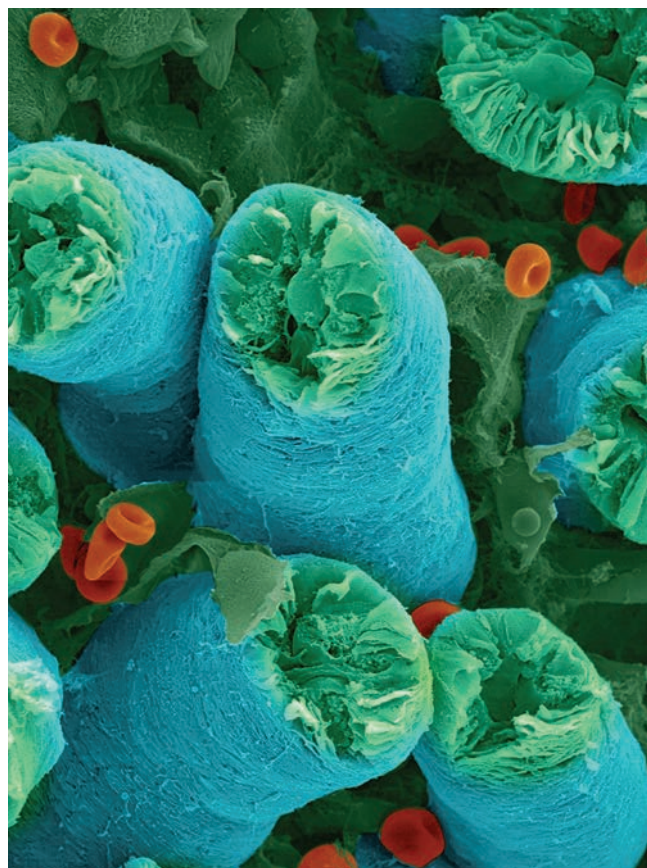
Estudos mostram que níveis mais elevados de proteína na dieta promovem uma condição corporal ótima em gatos idosos e ajudam a reduzir a perda natural de massa corporal magra associada à idade.⁵⁷ Além disso, não há estudos

clínicos realizados em gatos com DRC que tenha ocorrido naturalmente em que a proteína da dieta tenha sido a única variável avaliada. Com base na evidência disponível, a restrição proteica em si não é justificável em gatos com DRC.³⁸

Tendo isto em conta, na fase precoce da DRC, níveis mais elevados de proteína poderão ajudar a reduzir a perda de massa corporal magra e as taxas de mortalidade mais elevadas associadas à perda de massa corporal magra em gatos idosos.^{36,37}

À medida que a DRC evolui, poderão ser necessários níveis mais moderados de proteína, procurando manter-se o consumo calórico e o peso corporal.

No futuro, biomarcadores que consigam avaliar e prever de forma mais precisa a disfunção renal poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias nutricionais mais precisas para ajudar os gatos com DRC a viver vidas melhores e mais longas.



Túbulos renais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, L.G., Polzin, D.J., Osborne, C.A., & O'Brien, T.D. (1993). Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 54(10), 1653-1662.
2. Adams, L.G., Polzin, D.J., Osborne, C.A., O'Brien, T.D., & Hostetter, T.H. (1994). Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Laboratory Investigation*, 70(3), 347-357.
3. Barber, P.J., & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 108-116.
4. Barber, P.J., Rawlings, J.M., Markweu, P.J., & Elliott, J. (1999). Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *Journal of Small Animal Practice*, 40(2), 62-70.
5. Boyd, L.M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1111-1117.
6. Brown, S.A., Brown, C.A., Jacobs, G., Stiles, J., Hendi, R.S., & Wilson, S. (2001). Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 62(3), 375-383.
7. Brown, S., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., White, J.V., & Finco, D.R. (1991). Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1(10), 1169-1179.
8. Brown, S.A., Rickertsen, M., & Sheldon, S. (2008). Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 6(3), 155-160.
9. Brown, C.A., Elliott, J.A., Schmiedt, C.W., & Brown, S.A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: Clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309-326.
10. Burkholder, W.J., Lees, G.E., LeBlanc, A.K., Slater, M.R., Bauer, J.E., Kashtan, C.E., McCracken, B.A., & Hannah, S.S. (2004). Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 165-175.
11. Chakrabarti, S., Syme, H.M., & Elliott, J. (2012). Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 275-281.
12. Cupp, C.J., & Patil, A.R. (2010). *Addressing age-related changes in feline digestion. Proceedings of the Companion Animal Nutrition Summit: Focus on gerontology*. Clearwater Beach (FL), March 26-27, 62-69.
13. Cupp, C.J., Kerr, W.W., Jean-Philippe, C., Patil, A.R., & Perez-Camargo, G. (2008). The role of nutritional interventions in the longevity and maintenance of long-term health in aging cats. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 6(2), 69-81.
14. DiBartola, S.P., Buffington, C.A., McLoughlin, M.A., & Sparks, R.A. (2003). Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(5), 744-751.
15. Egenvall, A., Häggström, J., Ström Holst, B., Möller, L., & Bonnett, B.N. (2009). Mortality of life-insured Swedish cats during 1999-2006: Age, breed, sex, and diagnosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1175-1183.
16. Elliott, J., Rawlings, J.M., & Markwell, P.J. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*, 41(6), 235-242.
17. Elliott, J., & Syme, H.M. (2006). Proteinuria in chronic kidney disease in cats: Prognostic marker or therapeutic target? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1052-1053.
18. Elliott, J., Syme, H.M., Reubens, E., & Markwell, P.J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 65-70.
19. Finco, D.R., Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Sunvold, G., & Cooper, T.L. (1998). Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59(5), 575-582.
20. Finco, D.R., Brown, S.A., Crowell, W.A., Duncan, R.J., Barsanti, J.A., & Bennett, S.E. (1992). Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 53(12), 2264-2271.
21. Fliser, D., Kollerits, B., Neyer, U., Ankerst, D.P., Lhotta, K., Lingenhel, A., Ritz, E., Kronenberg, F., MMKD Study Group, Kuen, E., König, P., Kraatz, G., Mann, J.F., Müller, G.A., Köhler, H., & Riegler, P. (2007). Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 18(9), 2600-2608. Doi: 10.1681/ASN.2006080936
22. Freeman, L.M. (2012). Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
23. Freeman, L.M., Lachaud, M.P., Matthews, S., Rhodes, L., & Zollers, B. (2016). Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1661-1666.
24. Geddes, R.F., Finch, N.C., Syme, H.M., & Elliott, J. (2013). The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 122-133.
25. Geddes, R.F., Elliott, J., & Syme, H.M. (2015). Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1494-1501.
26. Geddes, R.F., Biourge, V., Chang, Y., Syme, H.M., & Elliott, J. (2016). The Effect of Moderate Dietary Protein and Phosphate Restriction on Calcium-Phosphate Homeostasis in Healthy Older Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1690-1702. Doi: 10.1111/jvim.14563
27. Greene, A.S., Ramsey, J.J., Villaverde, C., Asami, D.K., Wei, A., & Fascetti, A.J. (2008). Cats are able to adapt protein oxidation to protein intake provided their requirement for dietary protein is met. *Journal of Nutrition*, 138(6), 1053-1060.
28. Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D.E. (2014). Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676-1683. Doi: 10.1111/jvim.12445
29. Hall, J.A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Paetau-Robinson, I., & Jewell, D.E. (2016). Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Cats. *PLoS one*, 11(4), e0153654. Doi: 10.1371/journal.pone.0153654

30. International Renal Interest Society. Staging of CKD. Available at: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf
31. Jepson, R., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H.M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806-813.
32. King, J.N., Tasker, S., Gunn-Moore, D.A., Gleadhill, A., & Strehlau, G. (2006). BENRIC (Benazepril in Renal insufficiency in Cats) Study Group. Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1054-64.
33. King, J.N., Tasker, S., Gunn-Moore, D.A., & Strehlau, G.; (2007). BENRIC (benazepril in renal insufficiency in cats) Study Group. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 906-916.
34. Kobayashi, S., & Venkatachalam, M.A. (2002). Differential effects of calorie restriction on glomeruli and tubules of the remnant kidney. *Kidney International*, 42(3), 710-717.
35. Kremen, N.A., Calvert, C.C., Larsen, J.A., Baldwin R.A., Hahn T.P., & Fascetti A.J. (2013). Body composition and amino acid concentrations of select birds and mammals consumed by cats in northern and central California. *Journal of Animal Science*, 91(3), 1270-1276.
36. Laflamme, D.P., & Hannah, S.S. (2005). Increased dietary protein promotes fat loss and reduces loss of lean body mass during weight loss in cats. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 3(2): 62-68.
37. Laflamme, D.P., & Hannah, S.S. (2013). Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(8), 691-697.
38. Laflamme, D., Backus, R., Brown, S., Butterwick, R., Czarnecki-Maulden, G., Elliott, J., Fascetti, A., & Polzin, D. (2020). A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2187-2196. Doi: 10.1111/jvim.15961
39. Lin, J., Lin, L., Chen, S., Yu, L., Chen, S., & Xia, Z. (2021). Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 33(2), 288-293. Doi: 10.1177/1040638720985563
40. Lulich, J.P., Osborne, C.A., O'Brien, T.D., & Polzin, D.J. (1992). Feline renal failure: Questions, answers, questions. *Compendium of Continuing Education for Practicing Veterinarians*, 14(2), 127-151.
41. Lumlertgul, D., Burke, T.J., Gillum, D.M., Alfrey, A.C., Harris, D.C., Hammond, W.S., & Schrier, R.W. (1986). Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney International*, 29(3), 658-666.
42. MacKay, E.A., & Oliver, J. (1935). Renal damage following the ingestion of a diet containing an excess of inorganic phosphate. *Journal of Experimental Medicine*, 61,319-336.
43. Morris, J.G. (2002). Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. *Nutritional Research Review*, 15(1), 153-168.
44. Nogueira, A., Pires, M., & Oliveira, P. (2017). Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: A review of animal models and therapeutic strategies. *in vivo*, 31(1): 1-22.
45. Nguyen, P., Leray, V., Dumon, H., Martin, L., Siliart, B., Diez, M., & Biourge, V. (2004). High protein intake affects lean body mass but not energy expenditure in nonobese neutered cats. *Journal of Nutrition*, 134(8 Suppl), 2084S-2086S.
46. Perez-Camargo, G. (2004). Cat nutrition: what's new in the old? *Compendium of Continuing Education for Practicing Veterinarians*, 26(S2A): 5-10.
47. Plantinga, E.A., Everts, H., Kastelein, A.M.C., & Beynen, A.C. (2005). Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Veterinary Record*, 157(7), 185-187.
48. Ross, L.A., Finco, D.R., & Crowell, W.A. (1982). Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, 43(6), 1023-1026.
49. Ross, S.J., Osborne, C.A., Kirk, C.A., Lowry, S.R., Koehler, L.A., & Polzin, D.J. (2006). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(6): 949-957.
50. Sent, U., Gössl, R., Elliott, J., Syme, H.M., & Zimmering, T. (2015). Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1479-1487.
51. Syme, H.M., Markwell, P.J., Pfeiffer, D., & Elliot, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528-535.
52. Tapp, D.C., Kobayashi, S., Fernandes, G., & Venkatachalam, M.A. (1989). Protein restriction or calorie restriction? A critical assessment of the influence of selective calorie restriction in the progression of experimental renal disease. *Seminars in Nephrology*, 9(4), 343-353.
53. Theisen, S.K., DiBartola, S.P., Radin, M.J., Chew, D.J., Buffington, C.A., & Dow, S.W. (1997). Muscle potassium content and potassium gluconate supplementation in normokalemic cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), 212-217.
54. Toblli, J.E., Bevione, P., Di Gennaro, F., Madalena, L., Cao, G., & Angerosa, M. (2012). Understanding the Mechanisms of Proteinuria: Therapeutic Implications. *International Journal of Nephrology*, 2012, 546039.
55. Watanabe, T., & Mishina, M. (2007). Effects of benazepril hydrochloride in cats with experimentally induced or spontaneously occurring chronic renal failure. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(10), 1015-1023.
56. Wolfe, R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(3), 475-482.
57. Zoran, D., & Buffington, C.A. (2011). Effects of nutrition choices and lifestyle changes on the well-being of cats, a carnivore that has moved indoors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(5), 596-606.



Advancing Science for Pet Health

Saiba mais em
PurinaInstitute.com

AS MARCAS COMERCIAIS DA PURINA PERTENCEM À SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
AS RESTANTES MARCAS COMERCIAIS SÃO PROPRIEDADE DOS SEUS RESPECTIVOS DETENTORES. RN/CRCE