

Proteína x fósforo na dieta de gatos doentes renais crônicos: atualidades e perspectivas

Resumo

O alimento coadjuvante renal apresenta teores reduzidos de proteína e fósforo, entretanto, a natureza estritamente carnívora dos gatos levanta questionamentos quanto aos reais benefícios do menor consumo de proteína, especialmente no caso de pacientes idosos e em estádios iniciais da DRC, não proteinúricos. Quanto ao fósforo, outras questões têm sido discutidas atualmente, para além do teor dietético: a menor relação cálcio: fósforo (Ca:P) e o risco de desenvolvimento de hipercalcemia, e ainda, como o fósforo de natureza inorgânica pode implicar no desenvolvimento de mineralização renal e no aumento do FGF-23, e por conseguinte, na progressão da DRC. A determinação dos níveis séricos de FGF-23 é atualmente recomendada pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS); valores acima de 400 pg/mL mediante normofosfatemia já indicam a necessidade de intensificação do controle fosfórico, com o uso do alimento coadjuvante e/ou quelantes de fósforo. A presente revisão de literatura objetiva discutir as atualidades e perspectivas no que refere-se aos efeitos dos níveis e fontes de proteína e fósforo na dieta de gatos doentes renais crônicos. A manutenção dos teores ótimos de proteína com alto valor biológico nos estádios iniciais em animais não proteinúricos pode auxiliar na manutenção da massa magra, sem efeitos deletérios aparentes sobre a função renal, entretanto, algumas evidências indicam que possa ocorrer aumento nas concentrações de determinadas toxinas urêmicas; neste último caso, a relevância clínica deste achado para animais não azotêmicos ou discretamente azotêmicos permanece por ser esclarecida. A restrição mais intensa de fósforo pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia, e ainda, o maior consumo dietético de fósforo inorgânico promove danos estruturais renais, além de levar à hiperfosfatemia, hiperfosfatúria e ao aumento mais grave de FGF-23. Na rotina clínica, deve-se estar atento ao paciente felino com doença renal crônica, dada as particularidades dessa espécie, devendo ser realizada periodicamente, a avaliação nutricional e do metabolismo mineral, destacando-se a mensuração de FGF-23 e do cálcio.

Introdução

A DRC é uma condição prevalente em gatos, e embora possa afetar animais jovens, é frequente especialmente naqueles indivíduos acima de 10 anos. Estima-se que esta condição possa ocorrer em cerca de 30% dos gatos nesta faixa-etária, e naqueles acima de 15 anos, a prevalência de DRC pode chegar a 80% (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2022).

Alterações estruturais e funcionais renais e gastrointestinais são esperadas com a senescência, caracterizada pelo processo fisiológico de envelhecimento (CHURCHILL; EIRMANN, 2021; RAY et al., 2021). As alterações gastrointestinais relacionadas à senescência compreendem disfunções faríngeas, esofágicas, de mobilidade gástrica e intestinal, e ainda, relativas às mudanças no pH gástrico, as quais impactam a microbiota e resultam na menor digestibilidade e consequente perda de peso (LARSEN, 2016a).

Neste contexto, aventa-se se gatos doentes renais crônicos idosos, dada a menor eficiência na digestão de proteínas, poderiam ser susceptíveis à desnutrição proteica, quando submetidos ao uso de alimentos coadjuvantes para o tratamento da DRC, os quais geralmente apresentam teores proteicos reduzidos (LARSEN, 2016b). Por outro lado, o uso destes alimentos por parte dos gatos doentes renais crônicos está associado à melhor qualidade de vida e sobrevida, e ainda, à redução de episódios de crise urêmica (ELLIOTT et al., 2000; POLZIN; CHURCHILL, 2016).

Além das proteínas, os teores dietéticos de fósforo e as fontes deste mineral também têm sido debatidos em gatos doentes renais crônicos. O desenvolvimento de hipercalcemia iônica mediante restrição fosfórica, com agravamento da função renal e de outros parâmetros relacionados ao metabolismo ósseo-mineral, como FGF-23, tem sido reportados (SCHAUF et al., 2021a). Ainda, fontes inorgânicas de fósforo provenientes de aditivos apresentam maior biodisponibilidade para absorção intestinal, induzindo à hiperfosfatemia, fosfatúria e ao aumento de FGF-23 mais graves do que fontes orgânicas (ALEXANDER et al., 2019; DOBENECKER et al., 2018; LAFLAMME et al., 2020). A ocorrência de hiperfosfatemia e de fosfatúria são associadas ao aumento da concentração de fósforo no lúmen do túbulo contorcido proximal, e posteriormente, intracelular, contribuindo, portanto, para a mineralização

tubular e o desencadeamento de processos inflamatórios e oxidativos que, em última análise, conduzirão à fibrose renal (ELLIOTT, 2006).

Isto posto, a presente revisão de literatura objetiva discutir as atualidades e perspectivas no que refere-se aos teores e às fontes dietéticas de proteína e fósforo, bem como seus respectivos efeitos na DRC em gatos.

2. Proteína na dieta de gatos doentes renais crônicos – controvérsias

O metabolismo das proteínas, endógeno, ou de fontes dietéticas, pode gerar acúmulo de compostos nitrogenados, mediante disfunção renal, ocasionando, assim, azotemia, e quando da presença de manifestações clínicas, uremia. Desta forma, a preconização do menor consumo de proteínas de alto valor biológico para pacientes doentes renais crônicos está fundamentada na menor geração de escórias nitrogenadas e, portanto, no melhor controle das manifestações clínicas relacionadas à uremia, e na promoção da melhor qualidade de vida em geral (ELLIOTT, 2006; ELLIOTT et al., 2000)

Por outro lado, atentos ao fato de que a DRC é altamente prevalente em gatos idosos, é preocupante o fato de que, especialmente naqueles acima de 14 anos de idade, há redução considerável da digestibilidade de proteínas (CHURCHILL; EIRMAN, 2021). O requerimento proteico aumenta com a idade devido ao maior *turn over* e redução da síntese deste nutriente. E assim, animais idosos podem desenvolver sarcopenia principalmente quando submetidos às dietas com baixos teores de proteína, e quando as necessidades energéticas não são atendidas. A perda de massa muscular é especialmente alarmante, pois está relacionada à maior morbimortalidade (CHURCHILL; EIRMAN, 2021; SOUZA et al., 2015).

De modo interessante, gatos saudáveis possuem a habilidade de aumentar a ingestão de alimento para regular os níveis ótimos de proteínas, mediante menor aporte proteico dietético, e menor digestibilidade (LAFLAMME; HANNAH, 2013; LARSEN, 2016c; TAYLOR; ADAMS; NEVILLE, 1995) ; ainda, apesar de serem carnívoros estritos, possuem plasticidade metabólica se adaptando ao uso de gorduras, carboidratos e proteínas, contanto que suas necessidades nutricionais sejam atendidas (GREEN et al., 2008; HOENIG et al., 2007; LARSEN, 2016c; LESTER; CZARNECKI-MAULDEN; LEWIS, 1999). Em gatos doentes renais crônicos, especialmente nos estádios mais avançados, a ocorrência de anorexia e

disfunções metabólicas podem comprometer tais mecanismos levando ao balanço negativo de proteínas e suas consequências deletérias (LARSEN, 2016c). Em contrapartida, os alimentos coadjuvantes para nefropatas geralmente apresentam em sua composição proteína de alta digestibilidade e qualidade (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2022).

No atinente aos estádios da DRC, há controvérsias quanto ao melhor momento para a recomendação do alimento coadjuvante. Algumas evidências suportam sua preconização nos estádios 3 e 4, quando as manifestações clínicas de uremia tornam-se mais evidentes; resultados de outros estudos endossam a instituição do alimento coadjuvante para doentes renais crônicos logo nos estádios iniciais, com o intuito de retardar a progressão, evitar episódios de crises urêmicas e facilitar a transição dietética, uma vez que nesses estádios os gatos ainda preservam o apetite e, desta forma, aceitam com maior facilidade a introdução de um novo alimento. A maior preocupação no que refere-se à preconização do alimento coadjuvante para gatos doentes renais crônicos nos estádios iniciais reside na possibilidade da perda de massa magra (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2022).

Um estudo clínico recente avaliou o efeito do uso de um alimento coadjuvante para doentes renais crônicos, formulado com teores de proteína recomendados para a manutenção de gatos adultos e baixos teores de fósforo, em gatos nos estádios 1 e 2. Após 60 dias de uso, observou-se que não houve perda de massa magra, pelo método de deutério, em ambos os estádios. Nos animais no estágio 1 da DRC, houve manutenção do peso corpóreo, bem como dos escores de massa magra (EMM) e de condição corporal (ECC). Já naqueles indivíduos no estágio 2, houve redução do peso e do ECC, e tendência à hiperfosfatemia, isto é, concentrações séricas de fósforo acima dos valores recomendados pela IRIS (2,7 mg/dL a 4,6 mg/dL) também foi observada. Diferenças na função renal, paratormônio (PTH), cálcio total ou iônico não foram encontradas nos gatos com DRC nos estádios 1 e 2, após 60 dias do uso do alimento coadjuvante (MACHADO et al., 2022)

Outro estudo buscou avaliar o efeito do uso de alimento coadjuvante para gatos doentes renais crônicos, contendo teores variados de proteína, e similares de fósforo, sobre o peso corpóreo, e variáveis bioquímicas, urinárias e metabólicas, em gatos com DRC no estágio 1. Os teores de proteína utilizados foram 36,8%, 31,9% e 25,9% (matéria natural) e todos os 23 gatos incluídos no estudo foram

submetidos às três dietas após 27 dias de *wash out*, por um período de 111 dias, num modelo de quadro latino. O peso corpóreo não diferiu entre os tratamentos, entretanto, outros parâmetros, como compostos nitrogenados, razão proteína : creatinina urinária e as toxinas urêmicas 3- Indoxil sulfato e P-cresol sulfato apresentaram aumento significativo com o uso do alimento formulado com maior teor proteico. Os autores concluíram que o consumo de alimentos com maior teor de proteína, ainda que mediante teores controlados de fósforo (0,5%; matéria natural), podem ser deletérios, mesmo para gatos doentes renais crônicos com a função renal preservada (EPHRAIM, 2021). Os reflexos clínicos de tais achados em gatos não azotêmicos ou discretamente azotêmicos permanecem por ser elucidados.

3. Teores e fontes de fósforo na dieta de gatos doentes renais crônicos

A maior porção de fosfato presente no organismo dos felinos advém de fontes dietéticas, por meio da absorção intestinal, sendo então armazenada sob a forma de hidroxiapatita nos ossos(FUKUMOTO, 2013). A regulação dos níveis sanguíneos de fosfato se dá principalmente por meio da ingestão e excreção urinária, eventos estes coordenados pelo eixo Klotho/FGF-23, e pela ação de hormônios, como a Vitamina D e PTH (CHACAR et al., 2020; FOSTER, 2016; SEGEV; MELTZER; SHIPOV, 2016; SHIPOV et al., 2014).

A determinação dos níveis séricos de FGF-23 é atualmente recomendada pela IRIS, como parte das diretrizes que norteiam a monitoração e o tratamento da hiperfosfatemia, em gatos doentes renais crônicos na rotina clínica. De acordo com as recomendações, caso o fósforo sérico esteja dentro do intervalo de referência esperado para o estágio da DRC e os valores de FGF-23 excedam 400 pg/mL, já há indicação para a intensificação do controle fosfórico, por meio da introdução do alimento coadjuvante e/ou uso de quelantes de fósforo (International renal interest society, 2023)

O FGF-23 é uma fosfatona sintetizada e secretada principalmente pelos osteoblastos e osteócitos, em resposta à ingestão dietética do fósforo, especialmente inorgânico, processo este de comunicação entre o intestino e o osso mediado pelas partículas calcioprotéicas (CPPs). Estudos experimentais demonstraram que as CPPs podem formar-se no lúmen do túbulo proximal de indivíduos submetidos à dieta com alto teor de fósforo inorgânico, interagindo com os receptores *Toll-like* localizados principalmente na região da junção

corticomedular, levando à mineralização, inflamação e fibrose tubulointersticial (SHIIZAKI et al., 2021). Em gatos doentes renais crônicos nos estádios 2 e 3 foi observada moderada a forte correlação entre as concentrações séricas de FGF-23 e CPPs, entretanto, as implicações clínicas e prognósticas destes achados requerem maiores investigações (“2023 ACVIM Forum Research Abstract Program”, 2024).

As fontes orgânicas de fósforo da dieta são intrínsecas aos ingredientes, como carne, ossos e grãos, ou no caso das fontes inorgânicas, estas apresentam-se sob a forma de aditivos, tais como: tripolifosfato de sódio, ácido fosfórico, fosfato dicálcico e fosfato tricálcico (CUPISTI; KALANTAR-ZADEH, 2013; SADDORIS; FLEET; RADCLIFFE, 2010).

Em gatos, um estudo comparou o efeito de duas dietas, uma com o predomínio de fontes orgânicas de fósforo (dieta 1) e a outra majoritariamente composta por fontes inorgânicas (dieta 2), sendo observada a maior absorção intestinal de fósforo neste último caso (20% para a dieta 1 *versus* 40% para a dieta 2), e ainda, maiores valores de fósforo sérico e da excreção urinária de fósforo (FINCO; BARSANTI; BROWN, 1989). Em consonância com tais resultados, outro estudo no qual gatos foram submetidos à cinco tipos de dietas diferentes, com teores crescentes de fósforo inorgânico, verificou-se maiores concentrações plasmáticas de fósforo quando os animais foram submetidos à dieta com elevados níveis de tripolifosfato sódico (COLTHERD et al., 2019).

Ainda, redução da taxa de filtração glomerular, albuminúria, glicosúria, aumento nas concentrações séricas de FGF-23 e PTH, além de alterações estruturais no ultrassom, foram observadas em gatos submetidos à dieta com maior teor de fósforo inorgânico na forma de dihidrogênio fosfato sódico e menor relação cálcio : fósforo (Ca:P), em comparação à dieta com predomínio de fontes orgânicas de fósforo e maior relação Ca:P (ALEXANDER et al., 2019). Em gatos e em outras espécies, valores maiores da relação Ca:P estão relacionados à menor digestibilidade do fósforo (LAFLAMME et al., 2020).

Além das fontes de fósforo, deve-se estar atento aos teores dietéticos deste mineral na dieta. O alimento coadjuvante para doentes renais crônicos apresenta teores controlados de fósforo (e de proteína) sendo, portanto, um pilar no tratamento e prevenção dos distúrbios ósseo-minerais na DRC. Um estudo clínico prospectivo realizado com gatos doentes renais crônicos nos estádios 1 e 2 demonstrou que,

quando alimentados com uma dieta seca (Ca:P 1,9) com baixos teores de proteína (59 g/1000 kcal) e de fósforo (0,84g/1000 kcal) durante 18 meses, os animais mantiveram-se normofosfatêmicos e obtiveram melhora dos valores de creatinina sérica, entretanto, a maioria desenvolveu hipercalcemia, além de apresentarem aumento nos valores plasmáticos de SDMA, FGF-23, e da frequência de urolitíase. Após esse período, quando realizada a transição para outra dieta (Ca:P 1,4 a 1,6) contendo teores moderados de proteína (76-98 g/1000 kcal) e de fósforo (1,4-1,6 g/1000 kcal), os valores de fósforo permaneceram dentro da referência e os de cálcio normalizaram-se, enquanto as concentrações séricas de FGF-23 diminuíram ao final de 22 meses. A partir destes resultados, os autores concluíram que o uso prolongado de dietas com alta restrição fosfórica pode levar à hipercalcemia, e que os gatos doentes renais crônicos nos estádios iniciais parecem se beneficiar de alimentos que apresentem teores moderados de proteína e fósforo, e menor relação Ca:P (SCHAUF et al., 2021b).

4. Considerações finais

Algumas evidências indicam que o alimento coadjuvante para gatos doentes renais crônicos com teores moderadamente restritos de fósforo e de proteínas, instituído nos estádios iniciais pode ser benéfico, embora mais estudos sejam necessários. O fósforo proveniente de fontes inorgânicas impacta mais gravemente a homeostase, levando ao desenvolvimento dos distúrbios minerais e ósseos, além de promover danos estruturais e funcionais renais. A avaliação nutricional, e a monitoração do metabolismo mineral, em especial do FGF-23 e do cálcio, são fundamentais nos pacientes felinos com DRC.

Referências Bibliográficas

- 2023 ACVIM Forum Research Abstract Program. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 38, n. 1, p. 716–716, 10 jan. 2024.
- ALEXANDER, J. et al. Effects of the long-term feeding of diets enriched with inorganic phosphorus on the adult feline kidney and phosphorus metabolism. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 3, p. 249–269, 14 fev. 2019.
- CHACAR, F. C. et al. Vitamin D Metabolism and Its Role in Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease in Humans, Dogs and Cats. **Metabolites**, v. 10, n. 12, p. 499, 4 dez. 2020.
- CHURCHILL, J. A.; EIRMAN, L. Senior Pet Nutrition and Management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 51, n. 3, p. 635–651, maio 2021.
- COLTHERD, J. C. et al. Not all forms of dietary phosphorus are equal: an evaluation of postprandial phosphorus concentrations in the plasma of the cat. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 3, p. 270–284, 14 fev. 2019.
- CUPISTI, A.; KALANTAR-ZADEH, K. Management of Natural and Added Dietary Phosphorus Burden in Kidney Disease. **Seminars in Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 180–190, mar. 2013.
- DOBENECKER, B. et al. Effect of a high phosphorus diet on indicators of renal health in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 339–343, 1 abr. 2018.
- ELLIOTT, D. A. Nutritional Management of Chronic Renal Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, n. 6, p. 1377–1384, nov. 2006.
- ELLIOTT, J. et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 6, p. 235–242, jun. 2000.
- EPHRAIM, E. High Protein Consumption with Controlled Phosphorus Level Increases Plasma Concentrations of Uremic Toxins in Cats with Early Chronic Kidney Disease. **Food Science and Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 1–8, 31 mar. 2021.
- FINCO, D. R.; BARSANTI, J. A.; BROWN, S. A. Influence of dietary source of phosphorus on fecal and urinary excretion of phosphorus and other minerals by male cats. **American journal of veterinary research**, v. 50, n. 2, p. 263–6, fev. 1989.
- FOSTER, J. D. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1131–1149, nov. 2016.
- FUKUMOTO, S. Clinical Aspects of Fibroblast Growth Factor 23. Em: **Translational Endocrinology of Bone**. [s.l.] Elsevier, 2013. p. 151–166.
- GREEN, A. S. et al. Cats Are Able to Adapt Protein Oxidation to Protein Intake Provided Their Requirement for Dietary Protein Is Met. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 6, p. 1053–1060, jun. 2008.
- HOENIG, M. et al. Fatty acid turnover, substrate oxidation, and heat production in lean and obese cats during the euglycemic hyperinsulinemic clamp. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 32, n. 4, p. 329–338, maio 2007.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD (modified 2013). **Novartis animal health**, n. modified, p. 1–8, 2013.

LAFLAMME, D. et al. 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**, v. 34, n. 6, p. 2187–2196, 6 nov. 2020.

LAFLAMME, D. P.; HANNAH, S. S. Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 8, p. 691–697, 29 ago. 2013.

LARSEN, J. A. Controversies in Veterinary Nephrology: Differing Viewpoints. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1095–1098, nov. 2016a.

LARSEN, J. A. Controversies in Veterinary Nephrology: Differing Viewpoints. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1095–1098, nov. 2016b.

LARSEN, J. A. Controversies in Veterinary Nephrology: Differing Viewpoints. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1095–1098, nov. 2016c.

LESTER, T.; CZARNECKI-MAULDEN, G.; LEWIS, D. Cats increase fatty acid oxidation when isocalorically fed meat-based diets with increasing fat content. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 277, n. 3, p. R878–R886, 1 set. 1999.

MACHADO, D. P. et al. Body Composition of Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease Fed on a Dry Diet Low in Phosphorus with Maintenance Protein. **Toxins**, v. 14, n. 12, p. 865, 9 dez. 2022.

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. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1049–1065, nov. 2016.

RAY, M. et al. 2021 AAFP Feline Senior Care Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 7, p. 613–638, 25 jul. 2021.

SADDORIS, K. L.; FLEET, J. C.; RADCLIFFE, J. S. Sodium-Dependent Phosphate Uptake in the Jejunum Is Post-Transcriptionally Regulated in Pigs Fed a Low-Phosphorus Diet and Is Independent of Dietary Calcium Concentration. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 4, p. 731–736, abr. 2010.

SCHAUF, S. et al. Healthy Ageing Is Associated with Preserved or Enhanced Nutrient and Mineral Apparent Digestibility in Dogs and Cats Fed Commercially Relevant Extruded Diets. **Animals**, v. 11, n. 7, p. 2127, 17 jul. 2021a.

SCHAUF, S. et al. 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**, v. 35, n. 6, p. 2797–2811, 21 nov. 2021b.

SEGEV, G.; MELTZER, H.; SHIPOV, A. Does Secondary Renal Osteopathy Exist in Companion Animals? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1151–1162, nov. 2016.

SHIIZAKI, K. et al. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 16, 16 ago. 2021.

SHIPOV, A. et al. The Effect of Naturally Occurring Chronic Kidney Disease on the Micro-Structural and Mechanical Properties of Bone. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e110057, 15 out. 2014.

SOUZA, V. A. DE et al. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 1, 2015.

TAYLOR, E. J.; ADAMS, C.; NEVILLE, R. Some nutritional aspects of ageing in dogs and cats. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 54, n. 3, p. 645–656, 28 nov. 1995.