

Teores dietéticos de fósforo *versus* hipercalcemia em gatos doentes renais crônicos: quais as evidências?

Resumo

O teor reduzido de fósforo presente no alimento coadjuvante para nefropatas crônicos é um pilar no atual manejo nutricional de gatos com doença renal crônica (DRC). Entretanto, a observação em alguns estudos do surgimento de hipercalcemia total e ionizada nesta população, após a introdução do alimento coadjuvante, levantou alguns questionamentos, tais como: quais os teores de fósforo seriam ideais para gatos doentes renais crônicos doentes? De que forma a magnitude da relação cálcio:fósforo (Ca:P) pode contribuir para o desenvolvimento da hipercalcemia nesses gatos? Quando estaria indicada a introdução do alimento coadjuvante para os gatos nefropatas crônicos? Dessa forma, a presente revisão buscou discorrer sobre os principais estudos que abordam essas questões, e como podemos contextualizá-los na prática clínica. Os resultados desses estudos apresentam algumas evidências de que o uso de alimentos com teores muito reduzidos de fósforo pode levar à hipercalcemia ionizada e total em pacientes felinos doentes renais crônicos. Também demonstraram que a introdução de alimento com teores moderados de fósforo e de menor relação Ca:P levaram à resolução da hipercalcemia relacionada à dieta, sem prejuízo da função renal no período de observação do estudo. A melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos distúrbios do cálcio em felinos doentes renais crônicos é necessária, a fim de que seja possível estabelecer a composição mineral mais adequada dos alimentos coadjuvantes para estes pacientes.

1. Introdução

A DRC é uma condição clínica comum em gatos, na qual ocorre a retenção de produtos do catabolismo proteico e de fosfato (Schauf et al., 2021), com maior prevalência em gatos mais velhos (Marino et al., 2014). Caracteriza-se pela perda irreversível e gradual da função dos néfrons, levando a diversas complicações, dentre elas, aos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (Locatelli et al., 2002).

O manejo nutricional com o uso de alimento coadjuvante para doentes renais crônicos constitui uma importante estratégia para a prevenção e controle dos distúrbios ósseo-minerais, devido aos seus teores reduzidos de fósforo. Entretanto, alguns estudos recentes indicam que possa haver uma relação entre a intensidade de restrição fosfórica e o desenvolvimento de hipercalcemia em gatos (Schauf et al., 2021), o que poderia implicar em efeitos deletérios renais.

A hipercalcemia pode exercer influência sobre a taxa de filtração glomerular, ao reduzir a tonicidade medular e o fluxo sanguíneo renal (Levi et al., 1983). Além disso, aventa-se se a hipercalcemia poderia ser prejudicial aos pacientes com DRC devido à mineralização vascular e renal, hipótese esta ainda a ser comprovada. A mineralização vascular é um processo facilitado pela diferenciação osteocondrogênica e apoptose de células musculares lisas vasculares e degradação da elastina. Já em relação à mineralização renal, foi reportado, em estudo retrospectivo, que a hipercalcemia é fator de risco para nefrocalcinose (Tang et al., 2022). Ainda, a hipercalcemia leva à hipercalciúria, que é considerada o principal fator de risco para urolitíase de oxalato de cálcio (Lulich et al., 2004), podendo causar obstrução do trato urinário e injúria renal aguda (Geddes et al., 2023). Entretanto, mais estudos são necessários para investigar se o aumento do cálcio total (Ca_t) exerce efeitos deletérios sobre a função renal como consequência de nefrocalcinose e nefrolitíase (Tang et al., 2022).

Diante disto, a presente revisão de literatura busca debater questões quanto aos teores “ideais” de fósforo, bem como da relação Ca:P na composição do alimento coadjuvante para nefropatas, e a recomendação para o momento de sua preconização.

2. Teores dietéticos reduzidos de fósforo em gatos com DRC azotêmica

No contexto do manejo nutricional da DRC, o teor dietético reduzido em fósforo é um importante pilar no tratamento de gatos com esta condição (Tang et

al., 2021). Enquanto um alimento restrito em fósforo possui teores do mineral abaixo do recomendado para gatos pelo Conselho Nacional de Pesquisa ou Federação Europeia da Indústria de Alimentos para Animais de Estimação, um alimento baixo no mineral tem os teores no limite inferior dessa recomendação. As diretrizes atuais da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) recomendam a instituição do alimento coadjuvante para os nefropatas crônicos a partir do estágio 2, com o objetivo de manter o fósforo sérico em valores de 2,7 a 4,6 mg/dl (IRIS, 2023). Desde 2023, a IRIS também recomenda a preconização de tal alimento em pacientes normofosfatêmicos, cujos valores do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) excedam 400 pg/ml, na ausência de hipercalemia, anemia ou doença inflamatória acentuada (IRIS, 2023).

O FGF-23 é produzido por osteócitos e osteoblastos em resposta à sobrecarga de fosfato e exerce atividades fosfatúricas ao interagir com o complexo Klotho-FGFR, gerando redução na expressão do cotransportador NaPi-2a nos túbulos renais. Essa sinalização também gera aumento da quantidade de receptores TRPV5 nos túbulos renais distais, resultando na maior reabsorção de cálcio (Erben e Andrukhova, 2017).

Assim, a recomendação do alimento coadjuvante baseada nos valores de FGF-23 é justificada pelo fato do fósforo sérico poder estar dentro da referência por mecanismos compensatórios, enquanto os distúrbios ósseo-minerais já ocorrem, com a redução da vitamina D3, e o aumento do FGF-23 e PTH (Stockman et al., 2021). Entretanto, estudos que observaram a ocorrência de hipercalemia após alimento com teor reduzido em fósforo levantaram questionamentos sobre o melhor momento para a introdução do alimento coadjuvante para doentes renais crônicos em gatos.

O primeiro estudo que reportou esse fenômeno data de 1999. No referido estudo, 15 gatos com DRC receberam dieta com fósforo de 0,75-1,02 g/1000 kcal e relação Ca:P de 1,65. Apesar de, como um todo, os gatos não terem desenvolvido hipercalemia, foi identificada hipercalemia total e ionizada em dois gatos, sem outra causa óbvia nos exames de rotina. Dentre esses casos, um deles necessitou que o alimento fosse imediatamente suspenso, devido às manifestações clínicas de fraqueza e tremores musculares. Os níveis de Ca_t , então, diminuíram de 3,60 mmol/l (referência de normalidade de 2,14-2,70 mmol/l) para 2,54 mmol/l, ao final de 8 semanas (Barber et al., 1999).

Assim, o desaparecimento progressivo da hipercalcemia após a retirada do alimento reduzido em fósforo e de alta relação Ca:P avança a hipótese de que esta ocorrência tenha sido relacionada a fatores dietéticos (Barber et al., 1999). A fundamentação desta hipótese seria de que a maior relação Ca:P dietética levaria a uma ligação reduzida do cálcio com o fósforo no trato gastrointestinal e, por conseguinte, ao aumento da absorção do cálcio intestinal (Geddes et al., 2021). Foi proposto, ainda, que a menor composição de fibra bruta e total do alimento também contribuiria para a menor ligação do cálcio e fósforo, ao reduzir o tempo de trânsito gastrointestinal (Shah et al., 1980).

Além disso, é importante pontuar as diferenças entre os dois gatos observados, sendo que, naquele que apresentou sinais clínicos de hipercalcemia, a DRC era inicial, com normofosfatemia. Já no segundo caso, a perda de função renal era mais importante, com hiperfosfatemia significativa. (Barber et al., 1999).

Essa diferença foi examinada em estudo retrospectivo recente, que envolveu 54 gatos no estágio 2 e 17 no estágio 3 ($n = 71$), alimentados com dietas com relação Ca:P de 1,3 a 1,9, e reduzidas em fósforo (0,7-1,1 g/Mcal) (Tang et al., 2021). Nele, os animais foram subdivididos em dois grupos, “tendência ao aumento do Ca_t ” versus “sem tendência ao aumento do Ca_t ”, dentro dos primeiros 200 dias após a introdução do alimento com o perfil mineral supracitado (Tang et al., 2021). Observou-se, então que, as concentrações séricas de dimetilarginina simétrica (SDMA), FGF-23, Ca_i e creatinina tiveram aumento significativo naqueles com tendência ao aumento do Ca_t , em comparação ao outro grupo (Tang et al., 2021). SDMA e creatinina refletem indiretamente a taxa de filtração glomerular, e seu aumento significativo, maior do que para o outro grupo, pode mostrar um maior prejuízo da função renal nesse grupo (Tang et al., 2021). Outro resultado interessante desse estudo foi que gatos com menores concentrações plasmáticas de fósforo antes da introdução do manejo dietético, tiveram maior risco para o aumento dos valores de Ca_t (Tang et al., 2021).

Pode-se inferir, então, que a introdução do alimento coadjuvante, com teores restritos de fósforo, leva ao desenvolvimento de hipercalcemia, ao longo do tempo? Infelizmente, o delineamento retrospectivo do estudo não permitiu responder de forma adequada a esta pergunta, embora seus resultados tenham levantado importantes questões quanto ao manejo nutricional de gatos com DRC.

3. Teores dietéticos moderados de fósforo em gatos com DRC azotêmica

Com o objetivo de identificar os efeitos de uma dieta com teores moderados de fósforo em pacientes com DRC azotêmica e hipercalcemia ionizada, foi realizado um estudo com 21 gatos; nesse estudo, os gatos faziam uso prévio de alimento coadjuvante com 0,8 g/1000 kcal de fósforo e Ca:P de 1,9, sendo subdivididos em dois grupos: aqueles que já apresentavam hipercalcemia ionizada antes de consumirem a dieta, e aqueles que passaram a apresentar hipercalcemia somente após a instituição do alimento (Geddes et al., 2021). Ambos os grupos foram então submetidos à dieta moderada em fósforo (1,5 g/1000 kcal; Ca:P de 1,3), sendo observada redução significativa do Ca_i e Ca_t no grupo que desenvolveu hipercalcemia ionizada somente após o uso da dieta com teores reduzidos em fósforo. Nesse mesmo grupo, verificou-se que a dieta com teor moderado de fósforo não alterou significativamente os níveis séricos de fósforo e FGF-23. Entretanto, resultado diferente foi obtido nos animais com hipercalcemia ionizada prévia, em que não houve redução significativa dos valores de Ca_i e Ca_t com a troca da dieta (Geddes et al., 2021).

De acordo com os resultados do estudo supracitado, a substituição do alimento com teores reduzidos em fósforo, por aquele com teores moderados, normalizou apenas os níveis de cálcio dos gatos que desenvolveram hipercalcemia ionizada somente após a introdução do alimento coadjuvante para nefropatas crônicos e, portanto, com teores reduzidos em fósforo. Tais achados demonstram que provavelmente há diferenças na etiopatogenia da hipercalcemia nesses casos (Geddes et al., 2021).

Um outro estudo prospectivo, de 2024, relatou resultado semelhante: 10 gatos com hipercalcemia ionizada, sendo três com DRC azotêmica concomitante, que recebiam dieta prévia de relação Ca:P maior que 1,4 e/ou teor de cálcio maior do que 2 g/1000 kcal, tiveram redução significativa dos níveis séricos de Ca_i , ao realizar a troca para dieta com relação Ca:P menor que 1,4 (Erlich *et al.*, 2024).

4. Teores dietéticos moderados de fósforo em gatos com DRC inicial

O estudo de Schauf et al. (2021), em um modelo de estudo de casos longitudinal, investigou as respostas dos gatos com DRC nos estádios 1 e 2, com fósforo e FGF-23 séricos dentro da referência de normalidade, ao variar o teor de fósforo e relação Ca:P na dieta. Esse estudo, portanto, buscou uma abordagem

diferente dos estudos anteriores, ao estudar gatos com DRC em estádios iniciais. Inicialmente, como observado em outros estudos, a dieta seca reduzida em fósforo (0,84 g/1000 kcal, Ca:P de 1,9), foi associada à hipercalemia total e ionizada. Ao se trocar a dieta para um alimento seco e úmido moderado em fósforo (1,4 - 1,6 g/1000 kcal, Ca:P 1,4 – 1,6), houve resolução da hipercalemia. Com isso, o estudo trouxe alguma evidência para a preconização de dieta com teor moderado de fósforo para gatos no estágio inicial (Schauf et al., 2021).

O quadro a seguir apresenta os estudos discutidos nesta revisão, seus respectivos modelos e desfechos (Quadro 1).

Quadro 1. Desenho, amostragem e desfecho dos estudos que avaliaram o efeito dos baixos teores de fósforo em gatos doentes renais crônicos.

Estudo	Desenho do Estudo e Amostragem	Ca:P	Resultados
Barber et al. (1999)	Estudo prospectivo com 15 gatos com DRC azotêmica.	1,9	2/15 gatos com hipercalemia total e ionizada com normocalcemia, após suspensão da dieta.
Tang et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 71 gatos com DRC estádios 2-3.	1,3 - 1,9	41 gatos com tendência de aumento no Ca _t e 30 gatos sem tendência de aumento no Ca _t . SDMA, creatinina, FGF-23 e Ca _i tiveram aumento significativo no primeiro grupo.
Geddes et al. (2021)	Estudo prospectivo com 21 gatos com DRC e hipercalemia ionizada.	1,9	10/21 gatos com hipercalemia após dieta. 11/21 gatos com hipercalemia prévia. Apenas no primeiro grupo houve resolução da hipercalemia quando introduzida dieta de Ca:P 1,3.
Schauf et al. (2021)	Estudo de caso com 19 gatos com DRC estádios 1 e 2.	1,9	Desenvolvimento de hipercalemia ionizada e total, com normocalcemia após introdução de dieta seca-úmida de relação Ca:P 1,6 e 1,3.
Erlich et al. (2024)	Estudo prospectivo com 10 gatos com hipercalemia ionizada.	> 1,4	Redução do Ca _i em 9/10 gatos e normocalcemia em 6/10 gatos após mudança para dieta com relação Ca:P < 1,4.

5. Considerações finais

Diferentes estudos têm demonstrado o desenvolvimento de hipercalemia total e ionizada após a instituição de alimento com teor reduzido em fósforo e alta relação Ca:P em gatos doentes renais crônicos. Ainda, tem se discutido os possíveis benefícios do uso de alimento coadjuvante com teor moderado de fósforo e menor relação Ca:P em gatos com DRC inicial. A compreensão da fisiopatologia da hipercalemia em gatos pode ser útil na melhoria do manejo dietético de felinos com DRC e na determinação do melhor momento para introduzir o alimento coadjuvante para o tratamento da doença renal crônica.

Para o diagnóstico da hipercalcemia, as concentrações de Cat são frequentemente mensuradas, dada a difusão e disponibilidade da técnica laboratorial nas rotinas dos serviços, em detrimento ao cálcio ionizado (Cai), que é a fração biologicamente ativa, e, portanto, superior na avaliação do status desse eletrólito. A mensuração do Cat, no entanto, apresenta baixa sensibilidade para identificar a hipercalcemia ionizada; desta forma, é possível que, na prática clínica, a ocorrência de hipercalcemia em gatos seja subdiagnosticada, contribuindo para injúrias estruturais e disfunção renal.

Referências Bibliográficas

BARBER, P. J. et al. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, p. 62–70, fev. 1999.

ERBEN, R. G.; ANDRUKHOVA, O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. **Bone**. Elsevier Inc., 1 jul. 2017.

FINCH, N. C. Hypercalcaemia in cats: The complexities of calcium regulation and associated clinical challenges. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. SAGE Publications Ltd, 2016.

GEDDES, R. F. et al. The Effect of Moderate Dietary Protein and Phosphate Restriction on Calcium-Phosphate Homeostasis in Healthy Older Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 5, p. 1690–1702, 1 set. 2016.

GEDDES, R. F. et al. The effect of attenuating dietary phosphate restriction on blood ionized calcium concentrations in cats with chronic kidney disease and ionized hypercalcemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 2, p. 997–1007, 1 mar. 2021.

GEDDES, R. F. et al. Risk factors for upper urinary tract uroliths and ureteral obstruction in cats under referral veterinary care in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 37, n. 2, p. 567–577, 1 mar. 2023.

IRIS. **Treatment Recommendations for CKD in Cats (2023)**, 2023.

LEVI, M.; PETERSON, L.; BERL, T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. **Kidney International**, v. 23, n. 3, p. 489–497, 1983.

LOCATELLI, F. et al. Special Feature Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, p. 723–731, 2002.

MARINO, C. L. et al. 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.

MIDKIFF, A. M. et al. Idiopathic hypercalcemia in cats. **Journal of veterinary internal medicine** - American College of Veterinary Internal Medicine, v. 14, n. 6, p. 619–626, 2000.

PEACOCK, M. Calcium metabolism in health and disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. SUPPL. 1, p. 23–30, 2010.

SAVARY, K. C.; PRICE, G. S.; VADEN, S. L. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). **Journal of veterinary internal medicine** - American College of Veterinary Internal Medicine, v. 14, n. 2, p. 184–189, 2000.

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, 1 nov. 2021.

SCHENK, P. A.; CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 74, p. 209–213, 2010.

SHAH, P. J. R.; WILLIAMS, G.; GREEN, N. A. Idiopathic Hypercalciuria: its Control with Unprocessed Bran. **British Association of Urological Surgeons**, v. 52, p. 426–429, jun. 1980.

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. W.B. Saunders, 1 maio 2021.

TANG, P. K. et al. Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 1, p. 321–332, 1 jan. 2021.

TANG, P. K. et al. Risk factors and implications associated with renal mineralization in chronic kidney disease in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 2, p. 634–646, 1 mar. 2022.

VAN DEN BROEK, D. H. N. et al. Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 465–475, 1 mar. 2017.