

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LETÍCIA QUEIROZ

**SARCOPENIA E CAQUEXIA EM CÃES E GATOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA**

UBERLÂNDIA

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LETÍCIA QUEIROZ

**SARCOPENIA E CAQUEXIA EM CÃES E GATOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti

UBERLÂNDIA

2022

LETÍCIA QUEIROZ

**SARCOPENIA E CAQUEXIA EM CÃES E GATOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para
aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II no curso de graduação em Medicina
Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

APROVADA EM: __ / __ / ____

Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti
FAMEV – UFU

Profa. Dra. Sofia Borin Crivellenti
FAMEV – UFU

Caio Santos Pennacchi
FAMEV – UFU

UBERLÂNDIA

2022

RESUMO

A doença renal crônica é frequente em cães e gatos e tem causa multifatorial, como o processo natural de envelhecimento, anomalias e injúrias sofridas no decorrer da vida. Independente da etiologia, as lesões são irreversíveis e progressivas e o tratamento não leva a cura, mas objetiva evitar o seu avanço. A sarcopenia e caquexia são importantes e graves consequências da doença e tem forte relação com a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, de maneira que manter um bom escore de condição corporal e muscular é fundamental para melhor prognóstico desses pacientes. Logo, para maior aprofundamento no tema, foi feita uma revisão bibliográfica com a finalidade de esclarecer sobre os mecanismos que levam a sarcopenia e caquexia e como tais complicações podem ser avaliadas em cães e gatos, assim como, medidas dietéticas que podem auxiliar o doente renal crônico. O trabalho possibilitou identificar que a nutrição adequada, principalmente em quantidades ideais de proteína, fósforo, sódio e potássio, sem perder em quantidade energética, é uma das medidas terapêuticas da doença renal crônica, uma vez que pode ajudar a retardar a progressão da doença e suas consequências. Em relação a sarcopenia e caquexia, são processos complexos que envolvem transformação da fibra muscular e aumento do metabolismo, associado a anorexia. A avaliação da condição muscular de cães e gatos, no entanto, ainda enfrenta muitos desafios, ora pela sua baixa acurácia, ora pela dificuldade de padronização dos resultados, uma vez que em consequência das diferentes raças e misturas entre elas, encontramos animais com diferentes formatos corporais. Por isso, o estudo da sarcopenia em cães e gatos, desde os métodos de diagnóstico até terapêuticos são ainda uma necessidade, visto que a perda de peso implica diretamente na qualidade de vida e sobrevida desses animais.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; sobrevida; escore de condição corporal; índice de massa muscular.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is common in dogs and cats and has a multifactorial cause, such as the natural aging process, kidney anomalies and injuries suffered throughout life. Regardless of the etiology, the lesions are irreversible and progressive and the treatment does not lead to a cure, but aims to prevent its progression. Sarcopenia and cachexia are important and serious consequences of the disease and are strongly related to the quality of life and survival of patients, so maintaining a good body and muscle score condition is essential for a better prognosis for these patients. Therefore, for a deeper understanding of the subject, a literature review was carried out in order to clarify the mechanisms that lead to sarcopenia and cachexia and how such complications can be evaluated in dogs and cats, as well as dietary measures that can help CKD patients. It is possible to identify that adequate nutrition, especially in ideal amounts of protein, phosphorus, sodium, potassium and calories, is one of the therapeutic targets for chronic kidney disease, since it can help to delay the progression of the disease and its consequences. Sarcopenia and cachexia, are complex processes that involve muscle fiber transformation and increased metabolism, associated with anorexia. The assessment of the muscular condition of dogs and cats, however, still faces many challenges, either because of its low accuracy, or because of the difficulty in standardizing the results, since as a result of the different breeds and mixtures between them, we find animals with different body shapes. Therefore, the study of sarcopenia in dogs and cats, from diagnostic to therapeutic methods, is still a necessity, since weight loss directly affects the quality of life and survival of these animals.

Keywords: Chronic renal failure; survival; body condition score; muscle mass index.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEs	Produtos Finais de Glicação Avançada
CCL2	Ligante de Quimiocina 2
CXCL8	Interleucina 8
DHA	Ácido docosa-hexaenoico
DRC	Doença Renal Crônica
ECC	Escore de Condição Corporal
EPA	Ácido eicosapentaenoico
IFN- γ	Interferon Gama
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IMM	Índice de Massa Muscular
IRIS	International Renal Interest Society
MC4-R	Receptor-4 de Melanocortina tipo 4
NADPH	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NF- $\kappa\beta$	Fator Nuclear Kappa B
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
TC	Tomografia Computadorizada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TNF	Fator de Necrose Tumoral
US	Ultrassonografia
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association
α -MSH	Hormônio Estimulador de α -melanócitos

LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1.** Critérios para estadiamento e subestadiamento da DRC em cães, de acordo com o proposto pela *International Renal Interest Society* (IRIS, 2019) 13
- QUADRO 2.** Critérios para estadiamento e subestadiamento da DRC em gatos, de acordo com o proposto pela *International Renal Interest Society* (IRIS, 2019) 13
- QUADRO 3.** Principais marcadores séricos imunológicos avaliados durante a DRC 14

SUMÁRIO

1. Introdução	09
2. Justificativa	10
3. Objetivos	10
3.1 Objetivos Gerais	10
3.2 Objetivos Específicos	10
3.2.1 Revisar os mecanismos que levam a sarcopenia em cães e gatos com DRC	10
3.2.2 Revisar os mecanismos que levam a caquexia em cães e gatos com DRC	10
3.2.3 Revisar o manejo dietético adequado a cães e gatos com DRC	10
3.2.4 Revisar os marcadores imunológicos inflamatórios envolvidos na DRC	10
3.2.5 Revisar as influências da sarcopenia e caquexia na qualidade de vida e sobrevida de cães e gatos com DRC	10
4. Metodologia	10
4.1 Comitê de Ética	10
4.2 Seleção de Artigos	11
5. Revisão de Literatura	11
5.1 Estrutura e Funções dos Rins de Cães e Gatos	11
5.2 Doença Renal Crônica em Cães e Gatos	12
5.2.1 Estadiamento e Sub-Estadiamento da DRC	12
5.2.2 Processos Inflamatórios Associados à DRC	13
5.2.3 Sarcopenia e Caquexia em Cães e Gatos com DRC	16
5.2.4 Manejo Dietético de Cães e Gatos com DRC	19
5.2.5 Sobrevida de Cães e Gatos com DRC	21
6. Conclusão	22
Referências	22

1. Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis são uma causa de preocupação tanto para a saúde humana, quanto para a saúde animal. O Ministério da Saúde (2019) aponta que estas são responsáveis por cerca de 55% dos óbitos no Brasil. A doença renal crônica (DRC) é uma das doenças crônicas de grande importância epidemiológica, pois na maioria das vezes é assintomática, por isso o diagnóstico precoce é fundamental. Ainda, é caracterizada por alterações na estrutura e função renal, e existem múltiplas causas e fatores associados à sua progressão (GO *et al.*, 2004).

Cães e gatos também são acometidos pela DRC e seu diagnóstico precoce é de extrema importância para a melhor sobrevida do paciente. A DRC é frequentemente diagnosticada na rotina clínica de cães e gatos, até mesmo em animais jovens, com morbidade e mortalidade significativa nesses pacientes (CRIVELLENTI; GIOVANINNI, 2021).

A DRC é a doença renal mais comum em cães, entretanto sua prevalência depende da população e métodos de avaliação, está presente em cerca de 0,37% da população geral de cães, com maior prevalência nos cães idosos (O'NEILL *et al.*, 2013). Já na população geral de gatos a DRC pode chegar a uma prevalência de 4,2% (O'NEILL *et al.*, 2014) e de 80% em gatos idosos entre 15 e 20 anos (MARINO *et al.*, 2014).

A sarcopenia, uma das graves consequências da DRC, é definida como uma desordem progressiva e generalizada associada à musculatura esquelética, não só em quantidade de massa muscular, mas também em relação ao seu desempenho (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). É frequente em pacientes portadores de determinadas doenças crônicas, dentre elas, a DRC (FREEMAN *et al.*, 2011). Já a caquexia é uma síndrome complexa caracterizada por perda de peso corporal na forma de tecido muscular e/ou adiposo, associada a doenças e alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas e muitas vezes acompanhada de anorexia, inflamação e resistência insulínica (ARGILÉS *et al.*, 2010; EVANS *et al.*, 2008).

A nível molecular a sarcopenia e caquexia são muito semelhantes e diferem principalmente pela severa perda de peso e redução do tecido adiposo presentes na caquexia, quando compara a sarcopenia. Com o aumento no diagnóstico de doenças como DRC, câncer e insuficiência cardíaca congestiva, mais proprietários buscam por melhores tratamentos para seus animais e por isso, novos medicamentos e outras abordagens específicas vem sendo desenvolvidas para evitar a progressão da doença (FREEMAN, 2011).

Diferentes critérios são utilizados para o diagnóstico da sarcopenia, tanto na pesquisa quanto na prática clínica. Sabe-se que ela é associada ao processo natural do envelhecimento e

a presença de algumas doenças crônicas, mas há ainda poucos estudos que avaliam a sarcopenia nos estádios da DRC (SOUZA *et al.*, 2017).

A nutrição é um dos pilares do tratamento da DRC, reconhecida pela *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) como o quinto parâmetro vital a se avaliar em uma consulta clínica veterinária, junto a temperatura, pulso, respiração e avaliação da dor. Por afetar todo o organismo, a avaliação e acompanhamento nutricionais são fundamentais para promover melhora na qualidade de vida dos pacientes, especialmente os portadores de alguma doença crônica (WSAVA, 2011).

2. Justificativa

Diante do exposto a respeito da sarcopenia e caquexia em pacientes com DRC, a elaboração de uma revisão bibliográfica que trate desse assunto é fundamental para a adoção de novas práticas preventivas e terapêuticas. Com foco no entendimento dos mecanismos que levam a essas alterações corporais e suas consequências no organismo, as possibilidades de intervenção permitem o aprofundamento teórico do profissional que acompanha esses animais, o que permite novas possibilidades para melhora na qualidade de vida dos doentes renais crônicos.

3. Objetivos

3.1 Objetivos Gerais

Objetivou-se realizar uma revisão de literatura a respeito da sarcopenia e caquexia em pacientes com DRC.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Revisar os mecanismos que levam a sarcopenia em cães e gatos com DRC.

3.2.2 Revisar os mecanismos que levam a caquexia em cães e gatos com DRC.

3.2.3 Revisar o manejo dietético adequado a cães e gatos com DRC.

3.2.4 Revisar os marcadores imunológicos inflamatórios envolvidos na DRC.

3.2.5 Revisar as influências da sarcopenia e caquexia na qualidade de vida e sobrevida de cães e gatos com DRC.

4. Metodologia

4.1 Comitê de Ética

Por não haver nenhum uso de material biológico durante o estudo, e este sendo conduzido exclusivamente *in silico* o presente trabalho dispensou aprovações em comitês de ética.

4.2 Seleção de Artigos

Para confecção desta revisão sistemática de literatura, foram utilizadas as plataformas PubMed, Scielo e Lilacs. Nelas foram buscadas as combinações dos seguintes termos: “sarcopenia” e/ou “cachexia” e/ou “chronic kidney disease” e/ou “survival rate” e/ou “dietary management” e/ou “nutritional management” e/ou “dogs” e/ou “cats” e/ou “delterium oxide”.

Somente artigos escritos em inglês e publicados em revistas indexadas foram adicionados a esta revisão de literatura. Inicialmente, os mesmos passaram por uma seleção preliminar conduzida pela autora (Letícia Queiroz) e seu orientador (Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti). Os artigos que se adequaram ao tema proposto foram adicionados ao presente estudo.

5. Revisão de Literatura

5.1 Estrutura e Funções dos Rins de Cães e Gatos

Os rins de cães e gatos são assimétricos, sendo o rim direito mais cranial ao rim esquerdo e são palpáveis apenas nos gatos. É constituído pela cápsula de tecido conjuntivo, córtex, medula e pelve renal, sendo que a medula é caracterizada como unipiramidal. A unidade funcional do rim é o néfron, visualizado apenas microscopicamente e a quantidade e localização dos mesmos difere entre as espécies. Cães têm cerca de 400.000 néfrons, enquanto gatos têm cerca 190.000. Cada néfron é constituído pelo glomérulo (enovelado de capilares fenestrados), uma arteríola aferente e uma arteríola eferente. Nele encontra-se a barreira de filtração glomerular, constituída pelo endotélio capilar, membrana basal e epitélio visceral. O glomérulo é envolvido pela cápsula glomerular, que armazena o ultrafiltrado e a partir dele estão o túbulo contorcido proximal, alça de Henle descendente, alça de Henle ascendente e túbulo contorcido distal (SASAHARA; MAIA, 2021) até desembocar no ducto coletor (CRIVELLENTI; ALVARENGA; MAGALHÃES; SILVA, 2021).

A localização do néfron influencia na capacidade concentradora da urina, uma adaptação evolutiva para aliar maior capacidade de concentração com menor necessidade de ingestão de água. Os néfrons são, portanto, classificados em corticais e justamedulares. Cães e gatos têm 100% dos néfrons justamedulares, com alças profundas e que chegam até a medula renal, o que confere a estas espécies alta capacidade de concentração urinária. Como comparação, seres humanos têm apenas 15% de tais néfrons, o que explica a menor capacidade concentradora nesta espécie (CRIVELLENTI; ALVARENGA; MAGALHÃES; SILVA, 2021).

Os rins possuem diversas funções em relação ao volume e composição do plasma, para a manutenção da homeostase, como a filtração e reabsorção de substâncias presentes no plasma e reabsorção de substâncias a partir do ultrafiltrado glomerular, regulação da pressão arterial sistêmica (PAS) e participação no metabolismo de diversos hormônios (MARTORELLI; CARVALHO; GIOVANINNI, 2021).

5.2 Doença Renal Crônica em Cães e Gatos

5.2.1 Estadiamento e Sub-Estadiamento da DRC

A DRC é uma doença irreversível e progressiva, definida pela presença de alterações renais a nível estrutural ou funcional, em um ou ambos os rins, e que permanece por um longo período, em geral acima de três meses. Devido à sua progressão, as necessidades do paciente mudam com o passar do tempo, por isso o acompanhamento deve ser constante. Seu diagnóstico é um desafio e inclui a dosagem da concentração sérica de alguns eletrólitos, avaliação do equilíbrio ácido-base, testes de função renal, urinálise e exames de imagem, além dos sinais clínicos e histórico clínico do paciente (POLZIN, 2011).

O diagnóstico da DRC deve ser feito baseado na avaliação clínica do paciente estável e adequadamente hidratado (IRIS, 2019). O paciente é considerado estável quando não apresenta oscilações súbitas de creatinina, ureia, dimetilarginina simétrica (SDMA), urinálise, PAS, peso corporal e nível de consciência (CRIVELLENTI; GIOVANINNI, 2021). Os marcadores sanguíneos incluem elevada concentração de creatinina e ureia, hiperfosfatemia, hipercalemia ou hipocalemia, acidose metabólica e hipoalbuminemia. Enquanto os marcadores urinários incluem redução da capacidade de concentração urinária e consequente redução da densidade urinária e proteinúria (POLZIN, 2011).

Posterior ao diagnóstico, deve ser feito o estadiamento e subestadiamento da doença com base nas diretrizes da *International Renal Interest Society* (IRIS, 2019). O estadiamento é feito a partir dos valores de creatinina sérica e SDMA, enquanto o subestadiamento se dá a partir da avaliação da pressão arterial e proteinúria, sendo os valores de referência diferentes para cães (Quadro 1) e gatos (Quadro 2) (IRIS, 2019). Cães e gatos nos estádios 1 e 2 da doença devem ser avaliados em média a cada 4 ou 6 meses, enquanto os pacientes estáveis nos estádios 3 e 4 da doença requerem mais atenção, em média a cada 3 ou 4 meses (POLZIN, 2011). Nesses casos, independente do estágio da doença, o paciente se mantém estável quando apresenta estado hídrico, nutricional e peso adequados e com disposição para suas atividades (CRIVELLENTI; GIOVANINNI, 2021).

Quadro 1: Critérios para estadiamento e subestadiamento da DRC em cães, de acordo com o proposto pela *International Renal Interest Society (IRIS, 2019)*. O estadiamento baseia-se nas concentrações séricas de creatinina e SDMA, enquanto o subestadiamento baseia-se na proteinúria e pressão arterial sistólica.

		Estadiamento				
		1	2	3	4	
Cães	Creatinina sérica					
		mg/dL	< 1,4	1,4 - 2,0	2,1 - 5,0	> 5,0
	SDMA	µg/dL	< 18	18 - 35	36 - 54	> 54
	Subestadiamento					
	Razão Proteína/Creatinina Urinária	Não Proteinúrico		Proteinúria Limítrofe	Proteinúrico	
		< 0,2		0,2 - 0,5	> 0,5	
	Pressão Arterial Sistólica	mmHg	Normotenso	Pré-Hipertenso	Hipertenso	Hipertensão Grave
			< 140	140 – 159	160 – 179	≥ 180

Fonte: Adaptado pela autora a partir de IRIS, 2019.

Quadro 2: Critérios para estadiamento e subestadiamento da DRC em gatos, de acordo com o proposto pela *International Renal Interest Society (IRIS, 2019)*. O estadiamento baseia-se nas concentrações séricas de creatinina e SDMA, enquanto o subestadiamento baseia-se na proteinúria e pressão arterial sistólica.

		Estadiamento				
		1	2	3	4	
Gatos	Creatinina sérica					
		mg/dL	< 1,6	1,6 - 2,8	2,9 - 5,0	> 5,0
	SDMA	µg/dL	< 18	18 - 25	26 - 38	> 38
	Subestadiamento					
	Razão Proteína/Creatinina Urinária	Não Proteinúrico		Proteinúria Limítrofe	Proteinúrico	
		< 0,2		0,2 - 0,4	> 0,4	
	Pressão Arterial Sistólica	mmHg	Normotenso	Pré-Hipertenso	Hipertenso	Hipertensão Grave
			< 140	140 – 159	160 – 179	≥ 180

Fonte: Adaptado pela autora a partir de IRIS, 2019.

5.2.2 Processos Inflamatórios Associados à DRC

Estudos em humanos com DRC mostram que IL-6 e TNF aumentados estão associados à maior prevalência e severidade da doença renal, independente de fatores como história de doença cardiovascular ou uso de alguns medicamentos, como os de controle de glicemia e de

colesterol ou anti-hipertensivos (LEE *et al.*, 2015). Níveis séricos de IL-10, IL-6, e proteína C reativa também se mostraram maiores entre os indivíduos com reduzida taxa de filtração glomerular estimada (TGFe). Além disso, concentrações de IL-10 foram inversamente proporcionais a redução da função renal (YILMAZ *et al.*, 2014). Somado a esses fatores, o estresse oxidativo causado pelas espécies reativas de oxigênio (ROS) contribuem para progressão da DRC, uma vez que lesionam o tecido renal (VIANNA *et al.*, 2011). Nos rins, as principais fontes de ROS são as mitocôndrias e NADPH oxidase (IRAZABAL; TORRES, 2020).

Os mediadores imunológicos envolvidos nos processos de geração e manutenção da DRC tem suas características e ações descritas no quadro 3.

Quadro 3. Principais marcadores séricos imunológicos avaliados durante a DRC. Compilação de alguns dos marcadores séricos imunológicos mais descritos nos parâmetros inflamatórios na Doença Renal Crônica, assim como suas funções nessa condição patológica.

Marcador	Participação na DRC	Referência
IL-1	Mediador da fibrose túbulo-intersticial. Também foi detectado aumento da expressão de IL-1 em biópsias renais de pacientes com vasculite.	VIANNA <i>et al.</i> , 2011
IL-6	Estímulo da proliferação de células renais mesangiais, exercendo papel fundamental na glomerulopatia proliferativa mesangial.	VIANNA <i>et al.</i> , 2011
TNF	Sua produção é estimulada pela Ang II e associa-se à fibrose intersticial pela diferenciação de miofibroblastos e ativação de NF-κB	VIANNA <i>et al.</i> , 2011
TGF-β	Contribui para progressão da lesão renal através da expansão da matriz extracelular e fibrose tecidual. Induz a produção de PAI-1, regula o crescimento e diferenciação celulares, promove a produção de matriz extracelular.	VIANNA <i>et al.</i> , 2011
CXCL8	Recrutamento de neutrófilos para os locais de inflamação ou infecção.	AKDIS <i>et al.</i> , 2011.
CCL2	Atua nas fases iniciais e na progressão da lesão túbulo-intersticial renal, induzindo fibrose por recrutamento e ativação de macrófagos, que liberam TGF-β1.	VIANNA <i>et al.</i> , 2011

Fonte: Compilado pela autora a partir de AKDIS *et al.*, 2011. VIANNA *et al.*, 2011.

A DRC, comumente vista em gatos geriátricos, caracteriza-se principalmente por inflamação túbulo-intersticial crônica e fibrose. Apesar de não ser totalmente elucidada, sabe-se que a fibrose progressiva se dá por acúmulo excessivo de proteínas da matriz extracelular no interstício (BROWN *et al.*, 2016). O mediador pró-fibrótico com maior caracterização na DRC felina e humana é o fator de crescimento transformador de citocina beta 1 (TGF- β 1) (MENG *et al.*, 2016). Habenicht e colaboradores (2013) encontraram níveis mais elevados de TGF- β 1 e IL-8 na urina de gatos com DRC, e também níveis significativamente mais baixos de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O grupo também encontrou correlação positiva significativa entre os níveis de creatinina sérica e TGF- β 1 em gatos com DRC. Sugere-se assim o uso de medição de citocinas urinárias como um meio potencialmente útil na avaliação da inflamação intrarrenal, fibrose e saúde vascular em gatos com DRC, podendo ainda, a TGF- β 1 ser um alvo terapêutico.

A sarcopenia e caquexia são processos patológicos resultantes da DRC, nos quais citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-6, IL-1 β e IFN- γ podem promover o aumento da degradação da musculatura esquelética. Nesse caso, NF- κ β exerce papel fundamental por funcionar como um integrador central para sinais pró-inflamatórios e um regulador de genes alvo (CHEUNG; PAIK; MAK, 2010), necessário para perda de massa muscular dependente de citocinas (LADNER; CALIGIURI; GUTTRIDGE, 2003).

Pacientes sarcopênicos humanos apresentaram níveis mais elevados de proteína C reativa e níveis mais baixos de IL-4 (citocina anti-inflamatória). Os níveis de proteína C reativa por sua vez demonstraram ser inversamente associados a massa magra apendicular, enquanto os níveis de IL-4 apresentaram correlação positiva com a velocidade de caminhada e com a massa magra dos membros inferiores (SOUZA *et al.*, 2017).

Citocinas como IL-10 e TNF demonstram ter grande influência na perda de peso, uma vez que aumentam os níveis do hormônio liberador de corticotrofina, que suprime centros de saciedade e com isso, leva a redução da ingestão de alimentos (ARGILÉS; BUSQUETS; LÓPEZ-SORIANO, 2003). A IL-1 por sua vez, bloqueia a alimentação induzida pelo neuropeptídeo Y, um importante estimulador de apetite (PLATA-SALAMÁN, 2000).

Uma inflamação crônica, como a DRC, pode também causar alterações no sistema nervoso central e em diversos neurotransmissores e, como consequência, o apetite e a taxa metabólica podem ser alterados. Cheung e colaboradores (2005) mostraram que concentrações elevadas de leptina podem levar a caquexia associada à uremia, através da via de sinalização do sistema hipotalâmico de melanocortina. A leptina desencadeia a liberação do hormônio

estimulador de α -melanócitos (α -MSH), o que ativa o receptor 4 de melanocortina (MC4R), que resulta em dois efeitos principais relacionados a caquexia, a redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto energético (CONE, 2005; CHEUNG; PAIK; MAK, 2010).

Quando o peptídeo TCMCB07, antagonista do receptor MC4R, foi testado em cães saudáveis, eles apresentaram ganho de peso progressivo ao longo de todo tratamento e retornaram ao peso inicial em até 60 dias após a sua interrupção. Os cães podem ainda ser modelos de estudo a respeito dos mecanismos envolvidos no receptor MC4R em humanos (AXIAK-BECHTEL *et al.*, 2021).

5.2.3 Sarcopenia e Caquexia em Cães e Gatos com DRC

A avaliação do Escore de Condição Corporal (ECC) e Índice de Massa Muscular (IMM) é muito importante, já que demonstram influenciar na sobrevida de cães com DRC (KREIDER *et al.*, 2017) e esta é significativamente proporcional ao ECC. Os cães abaixo do peso tendem a apresentar menor sobrevida quando comparados aos cães de peso ideal ou até mesmo sobrepeso (PARKER e FREEMAN, 2011). Em humanos, a DRC apresenta associação gradual entre o estágio da doença renal e desnutrição.

A avaliação do ECC mais indicada segundo a WSAVA (2011) é pela escala que varia de 1 a 9 pontos e o índice ideal para a maioria dos cães e gatos é de 4 a 5. Em um estudo publicado em 2010, Bartlett e colaboradores observaram que a redução do peso foi um fator preditivo para o agravamento da DRC. Foi observado também que gatos tiveram a perda de peso inexplicada como um fator de risco associado a progressão da DRC. Tanto o ECC quanto o IMM reduzidos foram associados a menor sobrevida de cães com DRC e com o aumento do estágio da doença, segundo a IRIS, houve aumento significativo na letalidade (RUDINSKY *et al.*, 2018).

A avaliação do IMM em cães e gatos não está bem estabelecida, mas inclui observação visual e palpação sobre os ossos temporais, escápulas, vértebras lombares e ossos pélvicos e pode indicar massa muscular normal ou perda muscular leve, moderada ou severa (MICHEL *et al.*, 2011).

Vários são os mecanismos possivelmente envolvidos no processo da sarcopenia, dentre eles, o aumento dos níveis séricos dos produtos de glicação avançada (AGEs) em doentes renais. Os AGEs podem desencadear sarcopenia na DRC por causar reações inflamatórias, rarefação capilar e disfunção endotelial e mitocondrial no músculo esquelético. Os níveis de AGEs são ainda correlacionados com alguns biomarcadores inflamatórios presentes na DRC,

como proteína C reativa e TNF, em humanos no estágio mais avançado da doença (YABUUCHI *et al.*, 2020).

Em seres humanos com DRC a prevalência da sarcopenia pode variar de 11,9% nos estágios iniciais da doença, até 65,5% nos estágios finais e há relação entre a prevalência da sarcopenia e piora da função renal. Os pacientes sarcopênicos tendem a ser mais velhos, com maior IMC e menor IMM. A sarcopenia ainda é diretamente correlacionada com a velocidade de caminhada, de forma que a severidade da sarcopenia implica na redução de marcha (SOUZA *et al.*, 2017). Uma característica da caquexia da DRC é o hipermetabolismo. Estudos em humanos (BOUTIN *et al.*, 2015; FRONTERA *et al.*, 2017; LANG *et al.*, 2009) e cães (SUTHERLAND-SMITH; HUTCHINSON; FREEMAN, 2019) revelaram que a caquexia e a sarcopenia envolvem mudanças na composição do músculo, como a conversão de fibras do tipo I em tipo II e infiltração de músculos com lipídios, além de alterações funcionais dos mesmos.

O fenótipo da caquexia da DRC inclui redução do ganho de peso, redução da massa magra e gorda, elevação da taxa metabólica basal e expressão de genes termogênicos no tecido adiposo (*Pgc1 α* , *Cidea*, *Prdm16* e *Dio2*) e no músculo esquelético (*Ppara α* , *Ppara δ* , *Cpt1 α* , *Pgc1 α* e *Pgc1 β*). A taxa metabólica basal varia consideravelmente entre os pacientes e pode ser influenciada pelo estágio da DRC e complicações a ela associadas, como o hiperparatireoidismo secundário, inflamação e diálise (CHEUNG *et al.*, 2020).

Cães idosos apresentam maior perda muscular em relação aos mais jovens, entretanto, os métodos de avaliação da condição muscular em animais podem não ser tão fidedignos à condição real dos mesmos. Ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), radiografia, escaneamento através da ressonância magnética (RM) e diluição com óxido de deutério são alguns métodos de diagnóstico que podem complementar a avaliação da condição física do paciente, mas os resultados muitas vezes costumam diferir entre os diferentes métodos (FREEMAN, 2019; HUTCHINSON *et al.*, 2012; ZANGHI *et al.*, 2013).

A avaliação da composição corporal através da diluição com óxido de deutério se baseia na quantificação da água corporal para estimar a massa muscular. Após a ingestão de uma dose conhecida de óxido de deutério e com o uso da espectrometria de massa, calcula-se o enriquecimento por deutério a partir de uma amostra de líquido corporal (saliva, urina ou sangue) e a partir da diferença de enriquecimento antes e após a ingestão de deutério é possível calcular a quantidade de água corporal e com isso, a massa muscular (SCHOELLER *et al.*, 1980).

Em seres humanos, a área de secção transversal da coxa através da TC é comumente utilizada para medir a massa muscular e avaliar a sarcopenia. (HUTCHINSON *et al.*, 2012). Em cães e gatos, no entanto, a avaliação através da diluição com óxido de deutério é utilizada como referência para estudos comparativos com outros métodos de avaliação. Dentre eles, o escaneamento através da RM mostra resultados mais próximos a real condição corporal do paciente, mesmo que a massa corporal magra medida compreenda também órgãos musculares e vísceras (FREEMAN, 2019; ZANGHI *et al.*, 2013).

Cães machos, embora castrados, pesam mais que as fêmeas e por isso os fatores sexo e status reprodutivos devem ser considerados ao se avaliar a sarcopenia e o efeito da castração no músculo requer uma avaliação mais aprofundada (HUTCHINSON *et al.*, 2012). A diferença dos músculos em relação às fibras que o compõem também pode influenciar nos resultados da avaliação muscular, uma vez que os músculos do quadríceps contém fibras do tipo I e II, enquanto os músculos epaxiais são compostos principalmente por fibras do tipo II, que são mais suscetíveis a atrofia. (SCHILLING, 2009; VERDIJK *et al.*, 2010).

Em humanos há estudos que indicam que a atividade física é útil para a prevenção da sarcopenia, entretanto, uma vez que a sarcopenia esteja presente, os seres humanos idosos não conseguem acumular proteína em resposta ao exercício de maneira tão eficiente quanto fazem os mais jovens (DRUMMOND *et al.*, 2008; SYMONS *et al.*, 2009). Embora o exercício pareça ser importante para ajudar a prevenir a perda muscular durante o envelhecimento, ele pode não ser suficiente para recuperar músculos já perdidos (HUTCHINSON *et al.*, 2012).

A avaliação do IMM se torna ainda mais complexa, uma vez que nem sempre condiz com o ECC. Em um estudo em que se avaliou os músculos paravertebrais em cães jovens e idosos através da TC, todos tinham ECC entre 5 e 6, em uma escala que varia de 1 a 9 e mesmo com boa condição corporal, a avaliação do IMM sugeriu maior perda muscular nos cães idosos quando comparados aos cães jovens (SUTHERLAND-SMITH, HUTCHINSON, FREEMAN, 2019). Acredita-se que as alterações musculares identificadas na TC sejam reflexo da infiltração do músculo com gordura, quando se comparou o resultado obtido na TC com o resultado histopatológico da biópsia muscular (GOODPASTER *et al.*, 2000).

Em um estudo publicado por Freeman e colaboradores (2019) em que se avaliou ECC e IMM de cães com ao menos uma doença crônica dentre DRC, doença cardíaca, hepática ou câncer, observamos essa dualidade de forma ainda mais presente, uma vez que cerca de 60% dos cães com algum grau de perda muscular tinham ECC > 5/9. Foi possível observar que com o avanço da idade, ECC e IMM reduziram. Houve diferença no coeficiente de concordância

dos avaliadores e este foi maior nos animais com perda muscular grave, seguido dos animais com massa muscular normal. Além da avaliação observacional, o IMM também foi examinado por US e pela RM. Na US não houve associação entre os músculos paravertebrais e o peso do animal e a idade foi significativamente correlacionada com ambos os escores. A medição da porcentagem de massa magra com o uso da RM teve correlação significativa apenas com a idade e não com ECC e IMM. Portanto, todos esses métodos avaliam aspectos relacionados, mas diferentes, do músculo em um cão e embora sejam correlacionados, não podem ser usados de forma intercambiável.

Os resultados encontrados em um estudo semelhante realizado com gatos portadores de ao menos uma doença crônica não diferiu muito do encontrado em cães. Uma importante observação feita foi o fato de que apenas 25% dos gatos apresentavam IMM considerado normal, mesmo que com 45% dos gatos apresentando ECC > 5. Dentre todos os gatos que apresentavam algum grau de perda muscular, 30% deles apresentavam ECC > 5. Observou-se também correlação inversa significativa entre idade e peso corporal, idade e ECC e idade e IMM. Assim como no estudo anterior, houve diferença entre a avaliação da perda de massa muscular pelos avaliadores dependendo do grau de perda muscular, de modo que houve maior discrepância dos resultados nos gatos com perda muscular severa (FREEMAN *et al.*, 2020).

Em um amplo estudo realizado com 569 gatos foi possível observar que o peso dos animais tende a reduzir com o avançar da idade e com o aumento do estágio da DRC. Nos 3 anos que antecederam o diagnóstico da DRC a mediana do ECC foi de 6, enquanto nos 3 anos após o diagnóstico a mediana caiu para 4. Com base nesse estudo estima-se que a perda de peso em consequência da DRC inicie ao menos 3 anos antes do seu diagnóstico e continua em um ritmo ainda mais rápido após o diagnóstico (FREEMAN *et al.*, 2016).

5.2.4 Manejo Dietético de Cães e Gatos com DRC

Os principais componentes da dieta de um doente renal que merecem atenção são a proteína, fósforo, sódio, potássio, suplementação com antioxidantes, ômega-3 e algumas vitaminas, sem perder em quantidade energética (POLZIN, 2013). A alimentação terapêutica e a suplementação costumam ser bem aceitas pelos animais e sem causar complicações nos mesmos, como observado por Martello e colaboradores (2020) em um estudo no qual os cães não apresentaram nenhum efeito adverso como vômito, diarreia ou anorexia durante o período que receberam o suplemento. Gatos com DRC ou em risco para desenvolver a doença também aceitam bem a dieta renal e fazem a transição para a nova alimentação com pouca ou nenhuma

dificuldade, demonstram gostar da comida em quase 90% do tempo e a recusam em menos de 1%. (FRITSCH; JEWELL, 2015).

Aliar alimentação terapêutica a outros tratamentos suporte, como suplementação com Ômega-3 e vitamina E pode ser efetiva para controlar a uremia, o balanço ácido-básico, pressão arterial, capacidade antioxidante e a produção de citocinas inflamatórias em cães com DRC avançada, bem como, manter ECC e IMM (HALFEN *et al.*, 2019). Também em gatos, a dieta terapêutica renal inclui complementação principalmente com ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosa-hexaenoico (DHA), mas também com ácido palmitoleico, oleico, linoleico e alfa linolênico e redução de ácido araquidônico (HALL *et al.*, 2019).

Os valores de ureia, creatinina e fósforo séricos diminuíram ao longo de um estudo em que cães se alimentavam de dieta com médio teor de proteína. Esses resultados sugerem que, em casos leves e moderados da DRC, o tratamento dietético com média quantidade proteica e baixa quantidade de fósforo são eficazes para melhorar os parâmetros laboratoriais e com isso, as consequências da DRC, o que leva a melhora na qualidade de vida desses cães (LEIBETSEDER; NEUFELD, 1991). Além disso, suplementações comerciais também são importantes aliadas ao tratamento desses animais.

No caso de cães não azotêmicos e com proteinúria de origem renal, a administração de dieta terapêutica renal junto ao benazepril pode ajudar no controle da proteinúria e PAS, quando comparados à dieta de manutenção e sem causar desnutrição (CORTADELLAS; TALAVERA; PALACIO, 2014). Não há evidências de que a redução de sódio da dieta reduza a pressão arterial em cães e gatos, sejam eles saudáveis ou doentes renais, mas se a mesma for considerada, ela deve ser realizada gradualmente e combinada com terapia farmacológica (IRIS, 2019). Aumento da quantidade de sódio na dieta pode causar elevação da quantidade de água corporal total em cães e gatos, mas a pressão arterial e frequência cardíaca permanecem inalteradas (BURANAKARL; MATHUR; BROWN, 2004).

A dieta renal pode incluir adição de lipídios funcionais (óleo de peixe), antioxidantes (Vit. C e Vit. E), L-carnitina, vegetais e proteína de maior biodisponibilidade (carne de frango) e otimização de aminoácidos. Gatos que receberam essa dieta tiveram redução significativa nas concentrações séricas de creatinina e ureia, enquanto os gatos que receberam alimento de livre escolha dos proprietários tinham as concentrações de SDMA significativamente aumentadas e a densidade urinária reduzida ao longo do tempo, quando comparados aos animais que receberam o alimento testado (HALL *et al.*, 2016).

Quando foram alimentados com uma dieta com baixa proteína e baixo fósforo, mesmo com consequente redução na quantidade de alimento, os gatos permanecem com ECC dentro do ideal e demonstraram até melhora nos biomarcadores renais, com a concentração sérica de albumina dentro dos valores de referência e redução da concentração sérica de creatinina, ureia e SDMA. Os casos de pacientes com hipercalemia podem ser solucionados com uma dieta com média quantidade de proteína e fósforo (SCHAUF *et al.*, 2021).

Quando comparados com gatos jovens, os gatos idosos apresentam menor porcentagem de massa magra e maior porcentagem de gordura corporal. Embora uma alimentação com dieta protetora renal possa não afetar o peso corporal total, é possível que aumente a porcentagem de massa magra em gatos adultos sênior e leve a redução do percentual de gordura, ou seja, pode haver uma substituição tecidual. A dieta com proteção renal pode ainda aumentar a TFG e manter os níveis séricos de albumina (HALL *et al.*, 2019).

Baixas concentrações séricas de vitamina D em seres humanos estão correlacionadas com maiores concentrações de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa, IL-6 e TNF. Sua suplementação, além de ser capaz de reduzir os níveis desses biomarcadores, pode também inibir a atividade do NF- κ B. Além disso, já demonstrou ter efeito também na normalização do hipermetabolismo e do fenótipo da caquexia da DRC, com estimulação do apetite e ganho de peso corporal e no aumento do tamanho, função e regeneração muscular. Apesar de não normalizar os níveis de paratormônio, houve uma redução significativa (CHEUNG *et al.*, 2020).

5.2.5 Sobrevida de Cães e Gatos com DRC

Crises urêmicas são complicações ligadas à disfunção renal e podem ser adiadas em até o dobro do tempo, como já demonstrado em cães que receberam suplementação com quelantes de fósforo, quando comparados a cães que não receberam nenhuma suplementação. A estabilidade na concentração sérica de creatinina confirma que o desenvolvimento de crise urêmica está relacionada à taxa de mortalidade (LEIBETSEDER; NEUFELD, 1991).

O aumento no estágio da DRC também está diretamente ligado à menor sobrevida de cães, que nos estádios 3 e 4 da DRC podem ter mais risco de óbito do que cães no estágio 2 da doença (RUDINSKY *et al.*, 2018). Associado a isso, menor ECC e presença de hipoalbuminemia também estão significativamente relacionadas à redução da expectativa de vida dos animais, principalmente quando comparados a cães que recebem dieta terapêutica

adequada para doentes renais, o que sugere que a condição corporal é um fator importante a ser considerado em animais com DRC (PARKER; FREEMAN, 2011).

Em um estudo publicado em 2006, dietas terapêuticas também evitaram crises urêmicas em todos os gatos que receberam dieta renal. Enquanto episódios urêmicos apareceram em 26% dos gatos com dieta de manutenção. Todos os gatos que apresentaram uremia foram eutanasiados, ou por não responderem ao tratamento, ou pela uremia progressiva e houve redução do risco de óbito em 99,99% dos pacientes que receberam alimentação renal, em comparação aos que recebiam dieta de manutenção (ROSS *et al.*, 2006). Quando alimentados com dieta terapêutica, os animais têm melhora na qualidade de vida e saúde geral, com reflexo no nível de energia, vitalidade e socialização com outros animais, nos pacientes em todos os estágios da DRC (FRITSCH; JEWELL, 2015).

O sexo não parece ser significativamente associado a sobrevida, entretanto animais com os estágios iniciais da doença (1 e 2) demonstram ter tempo de sobrevida significativamente maior que os gatos dos estágios 3 e 4. A idade também é significativamente associada à sobrevida, uma vez que gatos com idades mais avançadas têm tempo de sobrevida menor. Gatos com peso corporal moderado também tiveram tempo de sobrevida maior do que gatos com peso corporal muito abaixo ou muito acima da mediana (FREEMAN *et al.*, 2016).

6. Conclusão

O diagnóstico da sarcopenia em doentes renais deve ser precoce a fim de estabelecer medidas para prevenir sua progressão e complicações relacionadas. Entretanto, não há um padrão ouro para avaliação da massa muscular em cães e gatos, e vários são os desafios. Dentre os principais métodos de avaliação da condição muscular de cães e gatos, como avaliação comparativa pelo ECC, avaliação visual, ultrassonografia e tomografia computadorizada, nenhum têm acurácia suficiente para predizer a real condição muscular do paciente, sofrendo influência principalmente do formato corporal. Ressalta-se ainda que o tratamento médico e dietético, ou alguma outra doença concomitante, podem interferir no peso corporal dos animais. Diante do apresentado, são necessárias pesquisas acerca da padronização dos escores de condição corporal e muscular para as diversas raças de cães e gatos, a fim de delinear o papel do peso e da condição corporal na sobrevida de animais com DRC.

Referências

- A FRITSCH, Dale *et al.* Acceptance and effects of a therapeutic renal food in pet cats with chronic kidney disease. **Veterinary Record Open**, [s.l.], v. 2, n. 2, ago. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1136/vetreco-2015-000128>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26587240/>. Acesso em: 08 mar. 2022
- AKDIS, Mübecel *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 127, n. 3, p. 701-721, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377040/>. Acesso em: 13 mar. 2022
- ARGILÉS, Josep M. *et al.* Consensus on Cachexia Definitions. **Journal Of The American Medical Directors Association**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 229-230, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2010.02.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439040/>. Acesso em: 13 mar. 2022
- ARGILÉS, Josep M.; BUSQUETS, Sílvia; LÓPEZ-SORIANO, Francisco J.. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. **Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 401-406, jul. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.mco.0000078983.18774.cc>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806213/>. Acesso em: 13 mar. 2022
- AXIAK-BECHTEL, Sandra M. *et al.* Pharmacokinetics and safety of TCMCB07, a melanocortin-4 antagonist peptide in dogs. **Pharmacology Research & Perspectives**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 1-9, maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.777>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014033/>. Acesso em: 16 mar. 2022
- BARTLETT, Paul C. *et al.* Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. **Veterinary Medicine International**, [s.l.], v. 2010, p. 1-9, 2010. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.4061/2010/957570>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20885927/>. Acesso em: 13 mar. 2022
- BOUTIN, Robert D. *et al.* Sarcopenia: current concepts and imaging implications. **American Journal Of Roentgenology**, [s.l.], v. 205, n. 3, p. 255-266, set. 2015. American Roentgen Ray Society. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.15.14635>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102307/>. Acesso em: 02 mar. 2022
- BROWN, C. A. *et al.* Chronic Kidney Disease in Aged Cats. **Veterinary Pathology**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 309-326, 11 fev. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985815622975>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869151/>. Acesso em: 13 mar. 2022
- BURANAKARL, Chollada; MATHUR, Sheerin; BROWN, Scott A. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 65, n. 5, p. 620-627, maio 2004. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.620>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141883/>. Acesso em: 09 mar. 2022

CHEUNG, Wai *et al.* Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 115, n. 6, p. 1659-1665, 1 jun. 2005. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci22521>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15931394/>. Acesso em: 13 mar. 2022

CHEUNG, Wai W. *et al.* Vitamin D ameliorates adipose browning in chronic kidney disease cachexia. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 10, n. 1, 25 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70190-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843714/>. Acesso em: 18 fev. 2022

CHEUNG, Wai W.; PAIK, Kyung Hoon; MAK, Robert H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 711-724, 29 jan. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1427-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111974/>. Acesso em: 13 mar. 2022

CONE, Roger D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 571-578, 26 abr. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1455>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856065/>. Acesso em: 25 mar. 2022

CORTADELLAS, O.; TALAVERA J.; PALACIO F. Evaluation of the Effects of a Therapeutic Renal Diet to Control Proteinuria in Proteinuric Non-Azotemic Dogs Treated with Benazepril. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 30-37, 26 dez. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12246>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372810/>. Acesso em: 09 mar. 2022

CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; ALVARENGA, Alef Winter Oliveira; MAGALHÃES, Larissa Fernandes; SILVA, Gyl Eane Barros. Histopatologia do Sistema Urinário. In: CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; GIOVANINNI, Luciano Henrique. **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Medvet, 2021. Cap. 2. p. 13-31

CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; GIOVANINNI, Luciano Henrique. Doença Renal Crônica. In: CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; GIOVANINNI, Luciano Henrique. **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Medvet, 2021. p. 325

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J *et al.* Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis. **Age And Ageing**, [s.l.], v. 48, n. 1, p. 16-31, 24 set. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312372/>. Acesso em: 13 mar. 2022

DRUMMOND, Micah J. *et al.* Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 104, n. 5, p. 1452-1461, maio 2008. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00021.2008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18323467/>. Acesso em: 02 mar. 2022

EVANS, William J. *et al.* Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 793-799, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718696/>. Acesso em: 13 mar. 2022

FREEMAN, L.M. Cachexia and Sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 3-17, 23 nov. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111652/>. Acesso em: 13 mar. 2022

FREEMAN, Lisa M. *et al.* Evaluation of the use of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in dogs. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 80, n. 6, p. 595-600, jun. 2019. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.80.6.595>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140851/>. Acesso em: 04 mar. 2022

FREEMAN, Lisa M. *et al.* Usefulness of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in cats with cachexia and sarcopenia. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 81, n. 3, p. 254-259, mar. 2020. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.81.3.254>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101040/>. Acesso em: 02 mar. 2022

FREEMAN, Lisa M. *et al.* Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 1661-1666, 16 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.14561>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527534/>. Acesso em: 28 fev. 2022

FRONTERA, Walter R. *et al.* Physiologic Changes of the Musculoskeletal System with Aging. **Physical Medicine And Rehabilitation Clinics Of North America**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 705-711, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2017.06.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031337/>. Acesso em: 02 mar. 2022

GO, Alan S. *et al.* Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 351, n. 13, p. 1296-1305, 23 set. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa041031>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15385656/>. Acesso em: 13 mar. 2022

GOODPASTER, Bret H. *et al.* Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 89, n. 1, p. 104-110, 1 jul. 2000. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.104>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904041/>. Acesso em: 03 mar. 2022

HABENICHT, Lauren M *et al.* Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 99-104, 18 set. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1098612x12461007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989558/>. Acesso em: 13 mar. 2022

HALFEN, Doris Pereira *et al.* Evaluation of Electrolyte Concentration and Pro-Inflammatory and Oxidative Status in Dogs with Advanced Chronic Kidney Disease under Dietary Treatment. **Toxins**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 3, 19 dez. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12010003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861622/>. Acesso em: 08 mar. 2022

HALL, Jean A. *et al.* Influence of Dietary Ingredients on Lean Body Percent, Uremic Toxin Concentrations, and Kidney Function in Senior-Adult Cats. **Metabolites**, [s.l.], v. 9, n. 10, p. 238, 19 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo9100238>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635090/>. Acesso em: 01 mar. 2022

HALL, Jean A. *et al.* Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Cats. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 1-14, 14 abr. 2016. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153654>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27078852/>. Acesso em: 09 mar. 2022

HUTCHINSON, Dana *et al.* Assessment of methods of evaluating sarcopenia in old dogs. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 73, n. 11, p. 1794-1800, nov. 2012. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.73.11.1794>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106466/>. Acesso em: 02 mar. 2022

INTERNATIONAL RENAL SOCIETY – IRIS. **IRIS Staging of CKD (modified 2019)**. [s.l.], 2019. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Acesso em: 12 de Maio de 2021

IRAZABAL, Maria V.; TORRES, Vicente E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 1342, 28 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9061342>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32481548/>. Acesso em: 13 mar. 2022

IRIS. **Treatment Recommendations for CKD in Cats**. 2019. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2019.pdf. Acesso em: 09 mar. 2022

IRIS. **Treatment Recommendations for CKD in Dogs**. 2019. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS-DOG-Treatment_Recommendations_2019.pdf. Acesso em: 09 mar. 2022

KREIDER, Richard B. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **Journal Of The International Society Of Sports Nutrition**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 1-18, 13 jun. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615996/>. Acesso em: 13 mar. 2022

LADNER, Katherine J.; CALIGIURI, Michael A.; GUTTRIDGE, Denis C.. Tumor Necrosis Factor-regulated Biphasic Activation of NF-κB Is Required for Cytokine-induced Loss of Skeletal Muscle Gene Products. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 278, n. 4, p. 2294-2303, jan. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m207129200>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431991/>. Acesso em: 13 mar. 2022

LANG, T. *et al.* Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 543-559, 25 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1059-y>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779761/>. Acesso em: 02 mar. 2022

LEE, Belinda T. *et al.* Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. **Bmc Nephrology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 1-6, 30 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0068-7>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025192/>. Acesso em: 13 mar. 2022

LEIBETSEDER, Josef L; NEUFELD, Klaus W. Effects of Medium Protein Diets in Dogs with Chronic Renal Failure. **The Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 121, n. 11, p. 145-149, 1 nov. 1991. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/jn/121.suppl_11.s145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1941210/>. Acesso em: 08 mar. 2022

Ministério da Saúde. **Saúde apresenta atual cenário das doenças não transmissíveis no Brasil.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/saude-apresenta-atual-cenario-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil>. Acesso em: 15 mar. 2022

MARINO, Christina 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**, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 465-472, 11 nov. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1098612x13511446>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217707/>. Acesso em: 13 mar. 2022

MARTELLO, Elisa *et al.* Efficacy of a new dietary supplement in dogs with advanced chronic kidney disease. **Peerj**, [s.l.], v. 8, p. 1-15, 14 ago. 2020. PeerJ. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.9663>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32864210/>. Acesso em: 08 mar. 2022

MARTORELLI, Cíntia Ribas; CARVALHO, Fernando Felipe de; GIOVANINNI, Luciano Henrique. Fisiologia Renal. In: CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; GIOVANINNI, Luciano Henrique. *Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Medvet, 2021. Cap. 3. p. 54

MENG, Xiao-Ming; NIKOLIC-PATERSON, David J.; LAN, Hui Yao. TGF- β : the master regulator of fibrosis. **Nature Reviews Nephrology**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 325-338, 25 abr. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108839/>. Acesso em: 13 mar. 2022

MICHEL, Kathryn E. *et al.* Correlation of a feline muscle mass score with body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 106, n. 1, p. 57-59, 12 out. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s000711451100050x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005437/>. Acesso em: 17 mar. 2022

O'NEILL, D.G. *et al.* Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: prevalence, risk factors, and survival. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 27, n. 4, p. 814-821, 6 maio 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12090>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647231/>. Acesso em: 13 mar. 2022

O'NEILL, D.G. *et al.* Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. **The Veterinary Journal**, [s.l.], v. 202, n. 2, p. 286-291, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178688/>. Acesso em: 13 mar. 2022

PARKER, V.J.; FREEMAN, L.M. Association between Body Condition and Survival in Dogs with Acquired Chronic Kidney Disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 1306-1311, 28 set. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092621/>. Acesso em: 08 mar. 2022

PLATA-SALAMÁN, Carlos R. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia–anorexia syndrome. **Nutrition**, [s.l.], v. 16, n. 10, p. 1009-1012, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00413-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00413-5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054608/>. Acesso em: 13 mar. 2022

POLZIN, David J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 205-215, mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vec.12034>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470210/>. Acesso em: 09 mar. 2022

POLZIN, David J.. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 15-30, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251509/>. Acesso em: 13 mar. 2022

ROSS, Sheri J. *et al.* Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [s.l.], v. 229, n. 6, p. 949-957, set. 2006. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/javma.229.6.949>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978113/>. Acesso em: 08 mar. 2022

RUDINSKY, Adam J. *et al.* Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 32, n. 6, p. 1977-1982, 16 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.15322>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325060/>. Acesso em: 13 mar. 2022

SASAHARA, Tais Harumi de Castro; MAIA, Suellen Rodrigues. Anatomia Macroscópica do Sistema Urinário. In: CRIVELLENTI, Leandro Zuccolotto; GIOVANINNI, Luciano Henrique. Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos. São Paulo: Medvet, 2021. Cap. 1. p. 3-12

SCHAUF, Sofia *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**, [s.l.], v. 35, n. 6, p. 2797-2811, 21 set. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.16263>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545958/>. Acesso em: 24 fev. 2022

SCHILLING, Nadja. Metabolic profile of the perivertebral muscles in small therian mammals: implications for the evolution of the mammalian trunk musculature. **Zoology**, [s.l.], v. 112, n. 4, p. 279-304, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.zool.2008.09.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375292/>. Acesso em: 02 mar. 2022

SCHOELLER, D. A. *et al.* Total body water measurement in humans with 18O and 2H labeled water. **The American journal of clinical nutrition**, [s.l.] v. 33, n. 12, p. 2686–2693, 1980. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.12.2686>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6776801/>. Acesso em: 03 abr. 2022

SOUZA, Viviane Angelina *et al.* Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: analysis of the prevalence and associated factors. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 1-13, 27 abr. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176230>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448584/>. Acesso em: 01 mar. 2022

SUTHERLAND-SMITH, James; HUTCHINSON, Dana; FREEMAN, Lisa M. Comparison of computed tomographic attenuation values for epaxial muscles in old and young dogs. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 80, n. 2, p. 174-177, fev. 2019. American Veterinary Medical Association (AVMA). <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.80.2.174>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681359/>. Acesso em: 03 mar. 2022

SYMONS, T. Brock *et al.* A Moderate Serving of High-Quality Protein Maximally Stimulates Skeletal Muscle Protein Synthesis in Young and Elderly Subjects. **Journal Of The American Dietetic Association**, [s.l.], v. 109, n. 9, p. 1582-1586, set. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.06.369>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19699838/>. Acesso em: 02 mar. 2022

VERDIJK, Lex B. *et al.* Characteristics of Muscle Fiber Type Are Predictive of Skeletal Muscle Mass and Strength in Elderly Men. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 58, n. 11, p. 2069-2075, nov. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03150.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054286/>. Acesso em: 02 mar. 2022

VIANNA, Heloisa R. *et al.* Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 351-364, set. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-28002011000300012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/gwSqdy8T56xTkjzmm7L87y/?lang=pt>. Acesso em: 13 mar. 2022

WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION – WSAVA. **WSAVA Global Nutritional Guidelines (Portuguese). Diretrizes Para a Avaliação Nutricional**. Disponível em: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Global-Nutritional-Assesment-Guidelines-Portuguese.pdf>. Acesso em: 12 mai.2021

YABUUCHI, Junko *et al.* Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 1-12, 19 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-74673-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077879/>. Acesso em: 17 mar. 2022

YILMAZ, Mahmut Ilker *et al.* The Relationship between IL-10 Levels and Cardiovascular Events in Patients with CKD. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 1207-1216, 1 maio 2014. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.08660813>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789549/>. Acesso em: 13 mar. 2022

ZANGHI, B. M. *et al.* Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in cats. **American Journal of Veterinary Research**, [s.l.], v. 74, n. 5, p. 721–732, 2013. <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.74.5.721>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23627385/>. Acesso em: 03 abr. 2022

ZANGHI, B. M. *et al.* Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in awake and sedated dogs. **American journal of veterinary research**, [s.l.], v. 74, n.5, p. 733–743, 2013. <https://dx.doi.org/10.2460/ajvr.74.5.733>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23627386/>. Acesso em: 03 abr. 2022