

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARIA EDUARDA RAFFAINI DE OLIVEIRA CUNHA

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

UBERLÂNDIA

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARIA EDUARDA RAFFAINI DE OLIVEIRA CUNHA

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

Trabalho de Conclusão de Residência em Clínica Médica de Animais de Companhia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para aprovação na disciplina de Elaboração de trabalho de conclusão de residência.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Zuccolotto
Crivellenti

UBERLÂNDIA

2024

MARIA EDUARDA RAFFAINI DE OLIVEIRA CUNHA

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

Trabalho de Conclusão de Residência em
Clínica Médica de Animais de Companhia da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para aprovação na disciplina de
Elaboração de trabalho de conclusão de
residência.

APROVADA EM: / /

Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti (FAMEV – UFU)

Msc. Caio Santos Pennacchi (FAMEV – UFU)

Dra. Suellen Rodrigues Maia (FMVZ – UNESP)

UBERLÂNDIA

2024

1. RESUMO

A doença renal crônica (DRC) em cães e gatos é frequentemente encontrada na rotina de médicos veterinários e tem causa multifatorial, como anomalias congênitas, lesões renais ocasionadas por afecções durante a vida e, inclusive, o próprio processo natural de envelhecimento. Independentemente da causa que gerou a DRC, ela é progressiva e irreversível e o tratamento visa a qualidade de vida e o retardo da sua evolução. A caquexia e a sarcopenia são importantes consequências de estádios mais avançados da doença, as quais culminam em diminuição do escore de condição corporal e do índice de massa muscular e influenciam diretamente a sobrevida de cães e gatos afetados. Para esclarecimento dos mecanismos envolvidos no processo de sarcopenia e caquexia na DRC e como essas alterações podem ser identificadas e tratadas, foi realizada uma revisão bibliográfica. O trabalho identificou vários fatores que determinam o surgimento de ambos os processos, seja relacionado ao hipercatabolismo ou à baixa ingestão de nutrientes, somado ainda ao estado inflamatório persistente. A nutrição adequada, com médio valor proteico e baixo fósforo, e quantidades ideais de sódio e potássio, mantendo o aporte energético satisfatório, é uma das medidas terapêuticas da DRC, que somada à suplementação com antioxidantes e exercícios físicos podem auxiliar a retardar a progressão da doença e suas consequências. Quanto à avaliação do índice de massa muscular na medicina veterinária, ainda apresenta muitos desafios, dada a baixa precisão e a falta de padronização dos resultados. Dentre os desafios encontrados, a diferença entre espécies e a numerosa quantidade de raças, em que cada animal apresenta um formato corporal, se destacam. Na medicina potenciais terapias adjuvantes para sarcopenia e caquexia foram apresentadas, as quais instigam o desenvolvimento de estudos também no âmbito veterinário capazes de identificar terapias que possam evitar a progressão da doença e de suas condições, e contribuam para melhor qualidade de vida dos pacientes.

Palavras chave: Caquexia; Doença renal crônica; Escore de condição corporal; Índice de massa muscular; Sarcopenia.

2. ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) in dogs and cats is frequently found in the routine of veterinarians and has a multifactorial cause, such as congenital anomalies, kidney damage caused by conditions throughout life and even the natural aging process itself. Regardless of the cause that generated CKD, it is progressive and irreversible and treatment aims to improve quality of life and delay its progression. Cachexia and sarcopenia are important consequences of more advanced stages of the disease, which culminate in a decrease in the body condition score and muscle mass index and directly influence the survival of affected dogs and cats. To clarify the mechanisms involved in the process of sarcopenia and cachexia in CKD and how these changes can be identified and treated, a literature review was carried out. The work identified several factors that determine the emergence of both processes, whether related to hypercatabolism or low nutrient intake, in addition to the persistent inflammatory state. Adequate nutrition, with medium protein value and low phosphorus, and ideal amounts of sodium and potassium, maintaining satisfactory energy intake, is one of the therapeutic measures for CKD, which, together with supplementation with antioxidants and physical exercise, can help slow the progression of CKD. disease and its consequences. As for the assessment of muscle mass index in veterinary medicine, it still presents many challenges, given the low precision and lack of standardization of results. Among the challenges encountered, the difference between species and the numerous numbers of breeds, in which each animal has a different body shape, stand out. In medicine, potential adjuvant therapies for sarcopenia and cachexia have been presented, which instigate the development of studies also in the veterinary field capable of identifying therapies that can prevent the progression of the disease and its conditions, and contribute to a better quality of life for patients.

Keywords: Cachexia; Chronic kidney disease; Body condition score; Muscle mass index; Sarcopenia.

3. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por alterações na estrutura e/ou na funcionalidade renal de modo irreversível e progressivo tanto na medicina (Go et al., 2004) quanto na medicina veterinária (Marino et al., 2014). Múltiplas etiologias podem ocasionar o surgimento da DRC, como afecções que lesionaram os rins ao longo da vida, o envelhecimento, ou até mesmo o acometimento de pacientes juvenis por alterações congênitas. Além disso, a presença de comorbidades podem agravar a DRC aumentando o risco de mortalidade (Crivellenti; Giovaninni, 2021), de modo que o diagnóstico precoce aumenta a sobrevida do paciente.

A DRC é a doença do trato urinário mais comum em pequenos animais, e sua prevalência depende da população e métodos de avaliação. Está presente em cerca de 0,4% 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). Doentes renais crônicos apresentam hipercatabolismo induzido pela uremia (que aumenta o gasto energético), diminuição da ingestão de nutrientes devido a anorexia e por inflamações sistêmicas e distúrbios endócrinos (Hanna et al., 2019) que resultam em caquexia e sarcopenia (Freeman, 2019).

Consideradas síndromes, o desenvolvimento da caquexia e da sarcopenia à nível molecular se assemelha, no entanto, os dois processos apresentam fisiopatologias distintas, complexas e multifatoriais. Ambas as síndromes apresentam perda de massa muscular e podem estar associadas a um processo patológico, além da possibilidade de ocorrerem de forma simultânea (Valderrama – Meza et al., 2021).

Definições anteriores associavam a sarcopenia somente ao processo de envelhecimento e a perda de massa muscular, atualmente sabe-se que a mesma pode apresentar-se secundária a uma doença, além de ser definida como um distúrbio muscular progressivo com perda da funcionalidade e da qualidade do desempenho muscular (Valderrama – Meza et al., 2021). Enquanto que na caquexia ocorre a perda de peso e massa muscular associado a um processo de inflamação crônica (Okamura et al., 2023) levando a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, muitas vezes acompanhada de anorexia, inflamação e resistência insulínica (Argilés et al., 2010; Evans et al., 2008).

A caquexia e a sarcopenia podem ser avaliadas de acordo com escore de condição corporal (ECC) e índice de massa muscular (IMM) e demonstram influenciar na sobrevivência de cães com DRC (Kreider et al., 2017). No entanto cabe ressaltar que um animal com ECC adequado ou superior pode apresentar diminuição do índice de massa muscular e que ambas as condições não estão intimamente relacionadas.

Na medicina, avaliação do estado proteico e energético do paciente doente renal crônico é amplo, uma vez que não há consenso sobre a definição e métodos para avaliação da depleção muscular, redução da ingestão alimentar e dos indicadores biológicos de um metabolismo alterado (Koppe; Fouqué; Kalantar-Zadeh, 2019), o mesmo ocorre na medicina veterinária. O manejo dietético específico na DRC auxilia na minimização dos sinais clínicos da doença além de manter o ECC e a IMM (Pedrinelli et al., 2020) e embora não impeça a progressão, aumenta a longevidade e a qualidade de vida (Halfen et al., 2020).

Com o aumento no diagnóstico de doenças como a DRC, câncer e insuficiência cardíaca congestiva, condições todas que podem provocar caquexia e sarcopenia, mais tutores buscam por melhores tratamentos para seus animais e por isso, novos medicamentos e abordagens específicas vem sendo desenvolvidas para evitar a progressão da doença (Freeman et al., 2011) e suas consequências.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Objetivo

O objetivo geral do presente trabalho foi fornecer uma revisão de literatura com informações atuais acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvendo a sarcopenia e a caquexia em pacientes doentes renais crônicos, e como essas alterações podem ser diagnosticadas e tratadas, incluindo informações da medicina que possam ser aplicadas na medicina veterinária por meio de novos estudos.

4. 2. Metodologia

4. 2. 1. Seleção dos artigos

Foi utilizada a plataforma PubMed, para a busca de artigos, sendo selecionados apenas artigos atuais e publicados em revistas indexadas. Durante as buscas foram utilizados os 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” e/ou “inflammatory”. Setenta e nove artigos foram identificados, dos quais houve uma seleção preliminar conduzida pela autora, e aqueles que se adequaram ao tema proposto foram adicionados ao presente estudo. Foram selecionados cinquenta e dois artigos para condução dessa revisão de literatura, além de livros atuais sobre nefrologia veterinária.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. 1. Processos inflamatórios envolvidos na DRC

As IL (interleucinas) são as principais citocinas estudadas que desempenham um papel complexo na função renal (Matsushima; Yang; Oppenheim, 2022). A IL-8 é um fator crítico na indução da lesão renal. Em pacientes humanos diabéticos notou-se que níveis elevados de IL-8 aumenta 1,41x o risco de proteinúria (Liu; Chen; Li, 2018). A IL-1 é um mediador de fibrose túbulo-intersticial e a mesma foi inibida pela administração de antagonista em modelo animal com DRC impedindo a fibrose túbulo-intersticial reforçando sua participação no processo de progressão da DRC. Enquanto que a IL-6 é uma citocina pro inflamatória produzida por monócitos e está intimamente relacionada a proliferação de células renais mesangiais (Vianna et al., 2011).

A TNF- α é uma citocina inflamatória que possui efeito fibrogênico sobre as células renais, é estimulada pela angiotensina II e está associada à fibrose intersticial pela diferenciação de miofibroblastos e ativação do NF- κ B. Enquanto que o TGF- β 1 realiza expansão da matriz extracelular e fibrose intersticial renal (Vianna et al., 2011). Somado aos fatores expostos, 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 estudos em medicina veterinária tem-se mostrado semelhantes aos dos realizados na medicina sendo possível encontrar aumento de TGF- β 1 e IL-8 na urina de gatos com DRC, além de uma correlação positiva entre os níveis de creatinina sérica (Habenicht et al 2013). Essas características de semelhança entre pacientes humanos e animais acometidos pela DRC ressaltam a ocorrência de inflamação sistêmica persistente influenciando diretamente na mortalidade e na

perda muscular (Rudinsky et al., 2018; Huang et al., 2022). Assim, a sarcopenia e a caquexia são processos patológicos resultantes da DRC, nos quais citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-6, IL-1 e IFN- γ podem promover o aumento da degradação da musculatura esquelética.

Além do processo inflamatório presente na DRC também há alterações no sistema nervoso central e em diversos neurotransmissores e, como consequência, redução do apetite e aumento da taxa metabólica. Concomitantemente a leptina, uma adipocina produzida e liberada pelo sistema adiposo, apresenta-se aumentada por sua remoção insuficiente pelos rins doentes (Dongjoon et al., 2022). A hiperleptinemia por si só pode levar a caquexia, que associada à uremia, sinaliza para o receptor hipotalâmico de melanocortina (MC4R), que ocorra a redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto energético (Cone, 2005; Cheung; Paik; Mak, 2010).

Essa via foi confirmada quando o peptídeo TCMCB07, antagonista do receptor MC4R, foi testado em cães saudáveis, os quais apresentaram ganho de peso progressivo ao longo de todo tratamento e retornaram ao peso inicial em até 60 dias após a sua interrupção (Axiak-bechtel et al., 2021).

5. 2. Sarcopenia e caquexia em pacientes com DRC

A DRC cursa com perda muscular, sarcopenia e caquexia o que contribuem para fragilidade, morbidade e mortalidade (Hanna et al., 2019). Esse tema é bastante discutido na medicina (Boutin et al., 2015; Frontera, 2017) e tem sido correlacionado em estudos com cães (Sutherland-smith; Hutchinson; Freeman, 2019), os quais revelaram que a caquexia e a sarcopenia envolvem mudanças na composição muscular, como a conversão de fibras do tipo I em tipo II e infiltração de lipídios nos músculos, gerando também alterações funcionais dos mesmos.

Ambas as condições ocorrem devido à redução de estímulos anabólicos, aumento de estímulos catabólicos, alterações em células satélite e redução da atividade física. A redução do anabolismo está relacionada a falta de resposta ou

resistência do IGF-1 (fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1) estimulado pelo hormônio GH e retardado pela má nutrição (Wilkinson et al., 2021). Enquanto que o hipercatabolismo ocorre através do aumento de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF) que promovem a lise de proteínas de fibras musculares e perda aminoácidos, associado ao aumento sérico dos produtos de glicação avançada (AGEs) que aumentam ainda mais a inflamação e leva a disfunção endotelial e mitocondrial no músculo esquelético (Yabuuchi et al., 2020). E não menos importante, alteração nas ativações de células satélite que são responsáveis pela manutenção e regeneração do tecido muscular (Teixeira; Filippin; Xavier, 2012).

A redução de atividade física, principalmente em pacientes sedentários implica em atrofia de fibras musculares (Teixeira; Filippin; Xavier, 2012). Assim, o exercício proporciona benefícios funcionais da massa muscular para pessoas que sofrem de sarcopenia (Yoo et al., 2018). Embora exista diferença na estrutura, função e capacidade muscular, os paralelos em relação a sarcopenia permitem inferir, razoavelmente, que o exercício direcionado e a fisioterapia também possam beneficiar os pacientes veterinários (Frye et al., 2022). Um programa regular e focado em atividades físicas, de maneira gradual e de acordo com a tolerância do paciente, principalmente em cães geriátricos, impede a atrofia por desuso (Mccauley, 2017; Henrique; Capinati, 2022).

O diagnóstico da sarcopenia e caquexia se dá através da avaliação da perda de massa muscular que é avaliada de acordo com o Escore de Condição Corporal e Índice de Massa Muscular (Pedrinelli et al., 2020). De acordo com a Wsava (2011) a avaliação do ECC é realizada por uma escala que varia de 1 a 9 pontos, sendo 4 e 5 pontos o índice ideal para a maioria dos cães e gatos. Enquanto que a avaliação do IMM em ambas as espécies 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).

A 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 métodos (Freeman et al., 2019; Hutchinson et al., 2012; Zanghi et al., 2013). A comparação entre os métodos em cães e gatos mostrou que o escaneamento através da RM apresenta resultados próximos a real condição corporal do paciente, mesmo que a massa corporal magra medida compreenda também órgãos. Neste caso a RM fornece uma medida quantitativa confiável para ser utilizada em estudos, que elimina a subjetividade da avaliação do ECC entre os observadores (Freeman et al., 2019; Zanghi et al., 2013).

5. 3. Manejo dietético de cães e gatos com DRC que apresentam sarcopenia e caquexia.

A principal finalidade nutricional em pacientes com DRC é o auxiliar no controle dos sinais clínicos da doença, afim de reduzir os distúrbios eletrolíticos e minerais, manter o índice de massa muscular e o escore de condição corporal (Pedrinelli et al., 2020).

A proteína é alvo de diversos estudos, pois a alta ingestão proteica gera aumento do fluxo sanguíneo renal e eleva a pressão intraglomerular, levando a hiperfiltração glomerular que pode ter consequências deletérias aos rins. No entanto, sabe-se que o requerimento proteico em cães idosos para a manutenção de massa magra é maior do que em jovens, e o não reconhecimento desta condição acelera o processo de sarcopenia (Bellows et al., 2015). Neste caso uma dieta com médio valor proteico, mas que seja de alto valor biológico e que contenha aminoácidos essenciais é recomendada (Kim; Jung, 2020).

Os aminoácidos podem impactar na manutenção de massa magra e no aumento da capacidade de recuperação muscular, no entanto cães e gatos são incapazes de sintetizar quantidades adequadas de leucina, isoleucina, valina (aminoácidos de cadeia ramificada – BCAAs) sendo necessária a suplementação alimentar. Em humanos com DRC e submetidos a dieta restrita em proteínas, o uso de BCAAs foi benéfico devido ao efeito anticatabólico, preservando o estado nutricional (Holeček, 2018; Kovesdy; Kopple; Zadeh, 2013).

O fósforo é um nutriente essencial para manutenção da homeostase seja pelo crescimento e mineralização óssea, regulação de energia e equilíbrio ácido

base. A hiperfosfatemia induz o estresse oxidativo, a perda de peso e a sarcopenia (Hanna et al., 2020). As recomendações dietéticas são individualizadas a fim de mantê-lo dentro da referência (Selamet et al.,2016), e caso não seja controlado somente com dietas para nefropatas, associa-se o uso de quelantes de fósforo na sequência das refeições (Crivellenti; Borin, 2023).

O potássio é um mineral que deve ser suplementado em gatos com DRC, devido a incidência de hipocalcemia em decorrência da poliúria e eventuais episódios de êmese, enquanto que em cães a recomendação em dietas comerciais é de 0,8 a 1,2 g/1000 kcal de energia metabolizável (EM), e deve ser avaliado individualmente (Barbosa et al.,2019). Não há evidências de que a redução de sódio na dieta diminua 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, 2023).

5. 4. Potenciais terapias para o controle da caquexia e sarcopenia na DRC que estão em desenvolvimento na medicina

Até o momento existem poucos estudos cegos e controlados que justifiquem a utilização na medicina veterinária. Um estudo duplo cego controlado envolvendo 60 participantes idosos avaliou a resposta entre grupos que receberam β -hidroxi- β -metilabutarato (HMB), L- arginina e L- lisina e grupo controle durante um ano. No grupo tratado observou-se aumento de massa muscular e renovação proteica (Baier et al.,2009), além de mostrar que o HMB é um metabolito da leucina que não afeta a função renal e melhora a massa muscular. Segundo alguns artigos, o BCAAs melhora a estrutura e função muscular em pacientes sarcopenicos, principalmente aqueles suplementados com leucina (Martinez-arnau; Fonfria-vivas; Cauli, 2019). Vale frisar que o uso isolado dos aminoácidos essenciais não promoveu benefícios musculares, o que gera expectativas das necessidades de mais trabalhos confirmatórios (Couteur et al., 2020).

A L-carnitina (LA) tem sido alvo de estudos devido ao seu efeito antioxidante, para prevenir a inflamação e fibrose tubulointersticial e preservar a função mitocondrial (Zhao et al.,2021) e também redução da sarcopenia (Yano et al.,

2021). Apesar de existir um estudo em pacientes em hemodiálise, o qual notou-se o aumento da massa muscular e melhora da atividade física, o tamanho amostral, a curta duração, e por não ser cego limitam quaisquer afirmações (Yano et al., 2021).

Um estudo utilizando os senolíticos dasatinibe e quercetina em ratos com doença renal crônica induzida, observou a restauração da capacidade proliferativa das células precursoras musculares através da destruição de células senescentes, induzindo a apoptose e diminuindo as citocinas inflamatórias (Huang et al., 2022), de modo que novos estudos devam ser abordados e aplicados na medicina sobre esse potencial alvo terapêutico da funcionalidade muscular na DRC.

Na medicina, o uso de medicamentos utilizados para tratamento da diabetes mellitus apresentam ações relevantes para prevenção e terapia da sarcopenia em não diabético. Dentre os mecanismos que contribuem para a sarcopenia e que podem ser modificados com fármacos para tratamento da diabetes são citados a inflamação crônica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, senescência, acúmulo de lipídio intramuscular e outros (Witham et al., 2023). Embora as medicações apresentem efeitos adversos, como a hipoglicemia em pessoas não diabéticas esses medicamentos tem sido apontados como possíveis tratamentos da sarcopenia (Witham et al., 2023). Ainda, foi notado o efeito renoprotetor dos inibidores de SGLT2 devido a inibição de citocinas inflamatórias retardando a progressão da DRC e suas consequências, assim neste caso tanto a sarcopenia quanto a caquexia poderiam ter benefícios (Yuan; Tang; Zhang, 2022; Moreira et al., 2023).

6. CONCLUSÃO

A doença renal crônica é uma doença de caráter crônico que cursa com caquexia e sarcopenia tanto na medicina quanto na medicina veterinária, e o seu diagnóstico precoce influencia na sua progressão e na sobrevivência dos pacientes. Embora existam métodos de avaliação de massa muscular em cães e gatos nenhum apresenta acurácia suficiente para prever a real condição muscular. Os processos inflamatórios estão intimamente ligados ao desenvolvimento da sarcopenia e caquexia e podem ser reduzidos com a utilização de tratamentos específicos.

7. REFERÊNCIAS

- ARGILÉS, J. M. *et al.* Consensus on cachexia definitions. **J Am Med Dir Assoc**, United States, v. 11, n. 4, p. 229-230, may. 2010.
- AXIAK-BECHTEL, S. M. *et al.* Pharmacokinetics and safety of TCMCB07, a melanocortin-4 antagonist peptide in dogs. **Pharmacol Res Perspect**, United States, v. 9, n. 3, p.1-9, may. 2021.
- BAIER, S. *Et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, United States, v. 33, n.1, p. 71-82, Jan. 2009.
- BARBOSA, C. R. *et al.* Manejo nutricional de cães e gatos nefropatas. **Pubvet**, Brasil, v. 13, n. 2, p. 1 – 8, Fev. 2019.
- BELLOWS, J. *et al.* Common physical and functional changes associated with aging in dogs. **J Am Vet Med Associação**, United States, v. 246, n.1, p. 67-75, Jan. 2015.
- BOUTIN, R. D; YAO, L; CANTER, R. J; LENCHIK, L. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. **AJR Am J Roentgenol**, United States, v. 205, n. 3, p. 255-266, Sept. 2015.
- BROWN, C. A; ELLIOT, J; SCHMIEDT, C. W; BROWN, C. A. Chronic kidney disease in Aged Cats. **Vet Pathol**, United States, v. 53, n. 2, p. 309-326, Feb. 2016.
- CHEUNG, W. *et al.* Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. **J Clin Invest**, United States, v. 115, n. 6, p. 1659-1665, June. 2005
- CONE, R. D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nature Neuroscience**, United States, v. 8, n. 5, p. 571-578, Apr. 2005.
- COUTEUR, D. G L. *et al.* Branched chain amino acids, aging and age-related health. **Ageing Res Rev**, Elsevier, v. 64, n. 2, p. 1-11, Dec. 2020.
- CRIVELLETI, L. Z. Nefrologia e Urologia. *In*: BORIN, S. C; CRIVELLETI, L. Z. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. São Paulo: Editora Medvet, 2023. p.602.
- CRIVELLENTI, L. Z; GIOVANINNI, L. H. Doença Renal Crônica. *In*: CRIVELLENTI, L. Z; GIOVANINNI, L. H. **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Editora Medvet, 2021. p. 325
- DONGJOON, C. *et al.* Serum concentrations of leptin and adiponectin in dogs with chronic kidney disease. **J Vet Intern Med**, United States, v. 36, n. 4, p.1330-1340, July. 2022.
- EVANS, William J. *et al.* Cachexia: a new definition. **Clin Nutr** England, v. 27, n. 6, p. 793-799, Dec. 2008.

FREEMAN, L.M. Cachexia and Sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. **J Vet Intern Med**, United States, v. 26, n. 1, p. 3-17, Nov. 2011.

FREEMAN, L. M. *et al.* Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**. United States, v. 30, n. 5, p. 1661-1666, Aug. 2016.

FREEMAN, L. M. *et al.* Evaluation of the use of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in dogs. **Am J Vet Res**, United States, v. 80, n. 6, p. 595-600, Jun. 2019.

FREEMAN, L. M. *et al.* Usefulness of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in cats with cachexia and sarcopenia. **Am J Vet Res**, United States, v. 81, n. 3, p. 254-259, mar. 2020.

FRONTERA, W. R. Physiologic Changes of the Musculoskeletal System with Aging. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, United States, v. 28, n. 4, p. 705-711, Nov. 2017.

FRYE, C. *Et al.* Canine Geriatric Rehabilitation: Considerations and Strategies for Assessment, Functional Scoring, and Follow Up. **Front Vet Sci**, Switzerland, v.9, n.3, p. 1 -11, Feb. 2022.

GO, Alan S. *et al.* Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **N Engl J Med**, United States, v. 351, n. 13, p. 1296-1305, Sept. 2004.

HABENICHT, L. M. *et al.* Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. **J Feline Med Surg**, England, v. 15, n. 2, p. 99-104, Sept. 2013.

HALFEN, D. P. *et al.* Evaluation of Electrolyte Concentration and Pro-Inflammatory and Oxidative Status in Dogs with Advanced Chronic Kidney Disease under Dietary Treatment. **Toxins**, Switzerland, v. 12, n. 1, p. 3, Dec. 2020.

HANNA, R. M. *et al.* A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. **Blood Purif**, Switzerland, v. 49, n. 1, p. 202-211, Dec. 2019.

HENRIQUE, D. L; CAPITANI, P. B. Exercícios Físicos Como Incremento Na Qualidade De Vida De Cães Idosos. **Ciência Animal**, v. 31, n. 3, p. 144-154, Nov. 2022.

HOLECEK, M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. **Nutr Metab**, England, v. 15, n.2, p.1-12, May. 2018.

HUANG, Y. *et al.* The impact of senescence on muscle wasting in chronic kidney disease. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Germany, v. 14, n.1 p. 126-141, Nov. 2022.

HUTCHINSON, D. *et al.* Assessment of methods of evaluating sarcopenia in old dogs. **Am J Vet Res**, United States, v. 73, n. 11, p. 1794-1800, Nov. 2012.

IRAZABAL, M.V.; TORRES, V. E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. **Cells**, Switzerland, v. 9, n. 6, p. 1342, 28 May. 2020.

IRIS - International renal interest society. Reino Unido: IRIS, c2023. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/>. Acesso em: 26/01/2024.

KIM, S. M.; JUNG J. Y. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. **Korean J Intern Med**, Korea, v. 35, n.6, p. 1279-1290, Sept. 2020.

KOPPE, L; FOUQUE, D. ZADEH, K. K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Germany, v. 10, n. 3, p. 479 – 484, Apr. 2019.

KOVESDY, C. P; KOPPLE, J. D; ZADEH, K. K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. **Am J Clin Nutr**, United States, v.97, n. 6, p. 1163-1177, June 2013.

KREIDER, R. B. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **J Int Soc Sports Nutr**, United States, v. 14, n. 1, p. 1-18, June. 2017.

LIU, S. Y; CHEN, J; LI, Y. Clinical significance of serum interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels in patients with diabetic nephropathy. **J Diabetes Investig**, Japan, v.9, n.5, p.1182 -1188, Mar. 2018.

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. **J Feline Med Surg**, England, v. 16, n. 6, p. 465-472, Nov. 2014.

MARTINEZ-ARNAU, F. M; FONFRIA-VIVAS, R; CAULI, O. Beneficial Effects of Leucine Supplementation on Criteria for Sarcopenia: A Systematic Review, **Nutrients**, Switzerland, v. 11, n. 10, p.1-16, Oct. 2019.

MATSUSHIMA, K; YANG, D; OPPNHEIM, J. J. Interleukin-8: An evolving chemokine. **Cytokine**, England, v. 153, n.3, p 1-8, May. 2022.

MCCAULEY, L. Therapeutic Exercise In: ZINK, M.C.; VAN DYKE, J.B. **Canine Sports Medicine and Rehabilitation**. 7a ed., Iowa: Wiley-Blackwell, cap.08, p. 132-157, 2017.

MICHEL, K. E. *et al.* Correlation of a feline muscle mass score with body composition determined by dual-energy X-ray absorptiometry. **Br J Nutr**, England, v. 106, n. 1, p. 57-59, Oct. 2011.

MOREIRA, A. C. L. *et al.* Delaying the progression of chronic kidney disease with the use of sglt2 inhibitors: integrative review. **Research, Society and Development**, [S.I.], v. 12, n. 3, p. 1-8, Mar. 2023.

- O'NEILL, D.G. *et al.* Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: prevalence, risk factors, and survival. **J Vet Intern Med**, United States, v. 27, n. 4, p. 814-821, July. 2013.
- O'NEILL, D.G. *et al.* Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. **Vet J**, England, v. 202, n. 2, p. 286-291, Nov. 2014.
- PEDRINELLI, V. *et al.* Nutritional and laboratory parameters affect the survival of dogs with chronic kidney disease. **Plos One**, United States, v. 15, n.6, p. 1-12, June. 2020.
- RUDINSKY, A. J. *et al.* Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. **J Vet Intern Med**, United States, v. 32, n. 6, p. 1977-1982, Oct. 2018.
- SELAMET, U. *et al.* Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Stud. **Kidney Int**, United States, v. 89, n. 1, p. 176-184, Jan 2016.
- SUTHERLAND-SMITH, J; HUTCHINSON, D; FREEMAN, L. M. Comparison of computed tomographic attenuation values for epaxial muscles in old and young dogs. **Sou J Vet Res**, United States, v. 80, n. 2, p. 174-177, Feb. 2019.
- TEIXEIRA, V. O. N; FILIPPIN, L. I; XAVIER, R. M. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Brasil, v.52, n.2, p. 247-259, 2012.
- VIANNA, H. R. *et al.* Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Braz. J. Nephrol**, Brasil, v. 33, n. 3, p. 351-364, Set. 2011.
- WILKINSON, T. J. *et al.* Association of sarcopenia with mortality and end-stage renal disease in those with chronic kidney disease: a UK Biobank study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Germany, v.12, n.3, p.586-598, June. 2021.
- WITHAM, M. D. *et al.* Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia – A Narrative Review. **Drugs aging**, New Zealand, v.40, n. 8, p. 703-719, July. 2023.
- WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION – WSAVA. WSAVA Global Nutritional Guidelines (Portuguese). Diretrizes Para a Avaliação Nutricional. Disponível em: <https://wsava.org/wpcontent/uploads/2020/01/Global-Nutritional-Assesment-Guidelines>. Acesso em: 26/01/2024.
- YABUUCHI, J. *et al.* Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. **Sci Rep**, English, v. 10, n. 1, p. 1-12, Oct. 2020.
- YANO, J. *et al.* L-carnitine supplementation vs cycle ergometer exercise for physical activity and muscle status in hemodialysis patients: A randomized clinical trial. **Ther Apher Dial**, Australia, v. 25, n. 3, p. 304-313, June. 2021.

YOO, S. *Et al.* Role of exercise in age-related sarcopenia. **J Exerc Rehabil**, Korea, v. 14, n.4, p. 551-558, Aug. 2018.

YUAN, Q; TANG, B; ZHANG, C. *et al.* Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. **Signal Transduct Target Ther**, England, v. 7, n. 1, p. 182, June. 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. **Am J Vet Res**, United States, v. 74, n. 5, p. 721–732, May. 2013.

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. **Am J Vet Res**, United States, v. 74, n.5, p. 733–743, May. 2013.

ZHAO, H. Y. *et al.* L-carnitine treatment attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. **Korean J Intern Med**, Korea, v. 36, n. 1, p. 180-195, Mar. 2021.