

JULIETTE GARCIA MORETHSON

**FISIOPATOLOGIA DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL EM
CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médica veterinária.

Preceptor: *Prof.^a Ass. Dra. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto*

Botucatu

2021

JULIETTE GARCIA MORETHSON

**FISIOPATOLOGIA DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL EM
CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médica veterinária.

Área de Concentração: Clínica Médica

Preceptor: *Prof^a Ass. Dra. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto*

Coordenador de estágios: *Prof^a Ass. Dra. Juliany Gomes Quitzan*

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Morethson, Juliette Garcia.

Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário renal
em cães : revisão de literatura / Juliette Garcia
Morethson. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto
Capes: 50501062

1. Cão - Doenças. 2. Fatores de Crescimento de
Fibroblastos. 3. Hiperparatireoidismo secundário.
4. Hormônio paratireóideo.

Palavras-chave: Calcitriol; DRC; FGF-23; PTH.

AGRADECIMENTOS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento da DRC em cães baseado nas concentrações de creatinina e SDMA séricos.

Tabela 2 – Subestadiamento para cães a partir da relação proteína:creatinina urinária (UP/C).

Tabela 3 – Subestadiamento para cães a partir da pressão arterial sistêmica (PAS).

LISTA DE ABREVIACÕES

AMP = adenosina monofosfato

ATP = adenosina trifosfato

Cai = cálcio ionizado

DNA = ácido desoxirribonucleico

DRC = doença renal crônica

et al. = colaboradores

FGF-23 = fator de crescimento fibroblástico 23

HPTr = hiperparatireoidismo secundário renal

IRIS = International Renal Interest Society

PAS = pressão arterial sistêmica

PTH = paratormônio

RNA = ácido ribonucleico

SDMA = dimetilarginina simétrica

TFG = taxa de filtração glomerular

RESUMO

O hiperparatireoidismo secundário renal (HPTr) é uma afecção multifatorial que ocorre frequentemente em pacientes doentes renais crônicos. A redução nas taxas de filtração glomerular e perda progressiva dos néfrons levam a hiperfosfatemia, aumento de FGF-23 e redução na síntese de vitamina D. Esses estímulos persistentes ocasionam a hiperplasia da glândula paratireoide, havendo aumento na produção do paratormônio, um dos principais responsáveis pela homeostase de cálcio e fósforo no organismo. As repercussões do HPTr são sistêmicas e incluem alterações ósseas e minerais relacionadas ao DRC havendo, entre outras consequências, a mineralização de tecidos moles e osteodistrofia fibrosa. Essa revisão tem como foco descrever a fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário Renal, bem como suas consequências nos cães acometidos.

Palavras-chave: DRC, FGF-23, PTH, Calcitriol.

ABSTRACT

Renal Secondary Hyperparathyroidism (rSHPT) is a multifactorial affliction that frequently occurs in chronic kidney disease patients. The reduction of glomerular filtration rates and progressive loss of nephrons leads to hyperphosphatemia, increase in FGF-23 and reduction of the synthesis of vitamin D. These persistent stimuli cause parathyroid gland hyperplasia, with increased parathormone production, one of the main responsables for calcium and phosphorus homeostasis in the organism. The repercussions of rSHPT are systemic and include bone and mineral alterations related to CKD with, amongst other consequences, the mineralization of soft tissues and fibrous osteodystrophy. This review focuses on describing the physiopathology of Renal Secondary Hyperparathyroidism, as well as understanding its consequences in afflicted dogs.

Key-words: DRC, FGF-23, PTH, Calcitriol.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIACÕES	6
RESUMO	7
<i>ABSTRACT</i>	8
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
3. CONCLUSÃO	17
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário renal (HPTr) é uma síndrome multifatorial que pode ser caracterizada por elevados níveis séricos de paratormônio e hiperplasia das glândulas paratireoides (SAMPAIO et al, 2008), que também envolve mudanças nos níveis de cálcio, fósforo e calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) (STILLION & RITT, 2009). É uma das consequências observadas em cães portadores da Doença Renal Crônica (DRC), devido ao comprometimento do metabolismo de cálcio e fósforo que acompanha essa afecção.

Um estudo feito por Cortadellas et al. (2010) com 44 cães com DRC e 22 cães hígidos investigou a hipótese das anormalidades no metabolismo desses elementos previamente citados ocorrerem em estágios iniciais da doença renal crônica. A prevalência da hiperfosfatemia foi de 68,5% dos pacientes estudados, tendo um significativo aumento conforme a doença renal progredia, variando de 18% (estágio I) a 100% nos estágios finais da mesma. O hiperparatireoidismo secundário renal ainda foi diagnosticado em 75,9 % dos cães, com sua prevalência variando de 36,4% no estágio I (estadiamento IRIS) a 100% nos pacientes de estágio IV da doença.

O HPTr possui efeitos deletérios em diversos sistemas e órgãos, como o coração, musculatura lisa dos vasos e ossos, entre outros (CORTADELLAS et al., 2010). A mineralização de tecidos moles pode afetar também os tecidos renais, havendo um mecanismo de retroalimentação em que a doença renal leva ao hiperparatireoidismo secundário que, por sua vez, favorece a perda de néfrons e acelera ainda mais a progressão da DRC (JERICÓ et al., 2015).

Em virtude de sua elevada prevalência entre os cães portadores de DRC, destaca-se a importância de entender a patogênese do hiperparatireoidismo secundário renal bem como suas consequências para o organismo, sendo essa uma afecção pouco abordada na rotina clínica dos pacientes nefropatas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. A doença renal crônica e a hiperfosfatemia

A DRC pode ser definida como lesão renal existente a no mínimo 3 meses, caracterizada por perda irreversível da massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins,

havendo ou não diminuição da taxa de filtração glomerular a depender do estadiamento que o animal se encontra; ou ainda como a redução de mais de 50% da TFG que seja persistente por mais de 3 meses, acompanhada de mecanismos compensatórios fisiológicos que objetivam preservar a função renal (JERICÓ et al., 2015). O seu diagnóstico se dá a partir de dados da anamnese, exame físico, exames bioquímicos de função renal, eletrólitos, exame de urinálise e, ainda, por alterações estruturais em biópsia/exames de imagem. (POLZIN, 2011; BARTGES, 2012).

A International Renal Interest Society (IRIS) propôs o estadiamento para a DRC em cães e gatos, com o objetivo de facilitar o tratamento e monitoramento dos pacientes. Inicialmente, se baseia na quantificação dos níveis de creatinina sérica e SDMA, dois biomarcadores de função renal, que devem ser avaliados em pelo menos duas ocasiões diferentes em pacientes estáveis e hidratados (Tabela 1). Posteriormente o paciente é ainda subestadiado baseando-se na proteinúria (detectada a partir da relação proteína:creatinina urinária - UPC) e pressão arterial sistêmica (PAS) (Tabelas 2 e 3) (IRIS, 2019).

Tabela 1. Estadiamento da DRC em cães baseado nas concentrações de creatinina e SDMA séricos.

Estágio	Creatinina sérica (mg/dl)	SDMA (µg/dl)
1	0	0
2	1.4 – 2.8	18 - 35
3	2.9 – 5.0	36 - 54
4	> 5.0	> 54

Fonte: IRIS Staging of CKD (Modified 2019).

Tabela 2. Subestadiamento para cães a partir da relação proteína:creatinina urinária (UP/C).

Valor UP/C	Subestágio
< 0.2	Não-proteinúrico
0.2 a 0.5	Proteinúria limítrofe
> 0.5	Proteinúrico

Fonte: IRIS Staging of CKD (Modified 2019).

Tabela 3. Subestadiamento para cães a partir da Pressão Arterial Sistólica (PAS).

Valor da PAS (mmHg)	Subestágio	Risco de Lesão a órgãos-alvo
< 140	0	0
140 – 159	Pré-hipertenso	Baixo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
>= 180	Severamente hipertenso	Alto

Fonte: IRIS Staging of CKD (Modified 2019).

Com a perda progressiva e irreversível dos néfrons, os rins também perdem gradativamente a sua capacidade de exercer, entre outros papéis, suas funções excretoras. Ocorre a diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), o que favorece o acúmulo de um número de solutos normalmente excretados na urina, dentre eles o fósforo. (GEDDES et al, 2013). Em situações fisiológicas, cerca de 80 a 90% do fósforo filtrado pelos rins é reabsorvido a partir de transportadores de fosfato transcelulares, como o cotransportador NaPi-IIa, que está presente em maiores quantidades nas porções iniciais do túbulo contorcido proximal. (GALVÃO et al, 2013; DIBARTOLA & WILLARD, 2011). Quando a taxa de filtração glomerular tem uma queda de 20% ou mais, os mecanismos compensatórios responsáveis por aumentar a excreção fosfórica nos néfrons remanescentes é exaurido, e a hiperfosfatemia se instala (DIBARTOLA & WILLARD, 2011).

A retenção fosfórica, por sua vez, será um dos principais e mais preliminares fatores responsáveis pela hiperplasia da glândula paratireoide, com consequente aparecimento do hiperparatireoidismo secundário renal devido ao estímulo à produção de paratormônio (PTH) ocasionado pela diminuição da fração ionizada do cálcio sérico (Cai). Além disso, a hiperfosfatemia ainda inibe a ativação da enzima 1- α -hidroxilase nos túbulos renais, contribuindo para a menor ativação de vitamina D e agravando a queda nas concentrações de cálcio ionizado, estimulando ainda mais a síntese e liberação de paratormônio. (SAMPAIO et al., 2008; JERICÓ et al., 2015)

2.1. Patogenia do Hiperparatireoidismo Secundário Renal

O fósforo é um elemento que possui inúmeras funções orgânicas como a composição da membrana plasmática fosfolipídica, estrutura de ossos e dentes, tamponamento sanguíneo de íons H^+ , composição de componentes intracelulares, como os ácidos ribonucleicos (DNA e RNA), além do ATP e AMP. (CUNNINGHAM & KLEIN, 2014).

Para a manutenção de sua homeostase, é necessário que haja equilíbrio entre a absorção do fósforo proveniente da dieta, sua excreção renal, e a “troca” entre os estoques ósseos e extracelulares (GEDDES et al, 2013). Além disso, é importante notar que, devido ao produto da solubilidade do fosfato de cálcio ($[Ca] \times [P]$) ser uma constante, aumentos nas concentrações séricas de fósforo consequentemente levam a uma queda nas concentrações de cálcio no sangue, ocasionando hipocalcemia. (DIBARTOLA & WILLARD, 2012).

A conservação do cálcio em quantidades ideais é essencial para numerosas reações intracelulares e extracelulares como a atividade neural, exocitose de hormônios, tônus da musculatura lisa vascular, ativações enzimáticas, participação na cascata de coagulação sanguínea, manutenção da estabilidade de membranas, e composição estrutural dos ossos e dentes, juntamente com o fósforo (CUNNINGHAM & KLEIN, 2014).

A homeostase corpórea destes elementos envolve uma relação dinâmica entre o PTH, os metabólitos da vitamina D e a fosfatona FGF-23 (SCHENK et al., 2012).

Os cães possuem quatro pares de glândulas paratireoides que estão localizadas sobre ambos os polos da glândula tireoide. São compostas de dois tipos celulares: as oxifílicas, ou células inativas, são as que não participam do processo de secreção endócrina, ao passo que as células ativas neste processo são chamadas células principais (CUNNINGHAM & KLEIN, 2014).

O paratormônio (PTH) é um dos principais hormônios responsáveis pela homeostase de cálcio no organismo, e sua secreção é primariamente estimulada a partir das concentrações extracelulares do mesmo detectadas por sensores localizados nas células principais (SAMPAIO et al, 2008). A hipocalcemia é o estímulo para liberação de PTH na corrente sanguínea, este sendo encarregado por elevar as concentrações séricas de cálcio total e ionizado e diminuir os níveis de fosfato. (SALIBA & HADDAD, 2009).

Tendo este objetivo em mente, pode-se dizer que o PTH tem dois tipos de ação no organismo. A ação direta ocorre nos rins, aumentando a reabsorção de cálcio nos túbulos contorcidos proximais; e nos ossos, estimulando a atividade dos osteoclastos - células estas que são responsáveis pela reabsorção da matriz óssea (composta principalmente por cálcio e fósforo), liberação, e transporte dos seus elementos através de um extenso sistema de membrana (formado por osteócitos e osteoblastos) até o líquido extracelular. (STILLION & RITT, 2009). A ação indireta do PTH ocorre nos intestinos: por promover a ação da enzima 1- α -hydroxylase, indiretamente aumenta a absorção de cálcio e fósforo provenientes da dieta mediada pelo calcitriol. (SALIBA & HADDAD, 2009).

Nos humanos a exposição da pele à radiação ultravioleta promove a conversão do 7-dehydrocholesterol (7-DHI) a um precursor da vitamina D (chamado de pré-vitamina D). Nos cães e gatos essa conversão não ocorre de maneira eficiente devido a uma maior atividade da enzima 7-DHI-redutase. Desta forma, praticamente toda a vitamina D destes animais deve ser adquirida a partir da alimentação, principalmente na forma de colecalciferol (vitamina D³) obtida a partir de fontes animais. No fígado, o colecalciferol é convertido em calcidiol pela enzima 25-hidroxilase, e então transportado através da corrente sanguínea até os rins onde, pela ação da enzima 1-alfa-hidroxilase é transformado no metabólito ativo da vitamina D, o calcitriol (CHACAR et al, 2020). Como já citado anteriormente, a elevação da ação de 1-alfa-hidroxilase é promovida pelo PTH.

O calcitriol é responsável por estimular a absorção gastrointestinal de cálcio e fósforo, além de inibir a transcrição gênica de PTH (feedback negativo) quando em quantidades adequadas no organismo (BARTGES, 2012; PARKER et al., 2017).

Um estudo realizado por Parker et al, (2017) procurou identificar, entre outros pontos, a associação entre concentração dos metabólitos da vitamina D e os graus de estadiamento da doença renal crônica em cães. Embora não tenham encontrado diferenças estatísticas relevantes para os pacientes de grau I e II, todos os metabólitos de vitamina D eram significativamente mais baixos quando observados pacientes nos graus III e IV, em comparação com animais saudáveis. Esse achado é importante quando levamos em conta o fato de que a deficiência de vitamina D também leva a um aumento na expressão de PTH, exacerbando o aparecimento do hiperparatireoidismo na doença renal (FUKUDA et al., 1993).

Outra fosfatonina estimulada pela hiperfosfatemia (resultante da perda progressiva de néfrons e redução na TFG que ocorre na DRC) recentemente descoberta é o FGF-23. Segundo DeBrito et al (2013), o FGF-23 é uma proteína composta por 251 aminoácidos e secretada principalmente por osteócitos, embora também seja manufaturada por osteoblastos (KETTELER et al., 2013). Sua atividade requer um cofator denominado Klotho, um gene que codifica uma proteína transmembrana expressa principalmente nas células do túbulo renal. As interações entre o FGF-23 e esta proteína formam um complexo receptor (*Klotho-FGF*) que possui muito mais afinidade pelo FGF-23 do que qualquer um dos dois componentes (apenas Klotho ou apenas FGF) quando sozinhos (JOHN, 2011).

Com a ativação deste receptor nos rins temos a inibição do transportador tubular de sódio e fosfato (NaPi-IIa), o que limita a capacidade de reabsorção de fosfato da urina e aumenta a sua excreção renal, tendo como objetivo tentar controlar a hiperfosfatemia (KETTELER et al., 2013). Tanto o FGF-23 quanto o fósforo inibem a ativação da enzima 1- α -hidroxilase, reduzindo as concentrações de calcitriol circulante. Este efeito também é alcançado pela inativação deste a partir da ação da enzima 24,25-hidroxilase, estimulada pelo FGF-23 (HARJES et al, 2017). Já nas glândulas paratireoides, sua função é reduzir tanto a produção quanto a secreção de PTH, consequência da ativação do receptor *Klotho-FGFR1c* presente nesta (GEDDES et al., 2013).

Harjes et al. (2017) sugere que haja resistência ao FGF-23 envolvida na fisiopatologia do HPTr, em virtude de terem sido detectadas elevadas concentrações de PTH mesmo com quantidades exacerbadas de FGF-23 nos cães estudados. Tal fato pode ser explicado pela menor expressão de Klotho nos pacientes portadores de DRC. Além disso, aumentos de FGF-23 foram detectados ainda nos estágios iniciais da DRC, mais precocemente do que aumentos no PTH, podendo ser, futuramente, utilizado como biomarcador da progressão da doença como ocorre em outras espécies.

Sumariamente, o Hiperparatireoidismo Secundário Renal ocorre devido à diminuição da capacidade renal de excretar o fósforo secundária à diminuição da TFG. Inicialmente essa retenção estimula a produção de FGF-23 que exacerba a fosfatúria pelos néfrons remanescentes, porém conforme inevitavelmente a doença renal progride e os mecanismos compensatórios e números de néfrons são exauridos, a hiperfosfatemia e hipocalcemia persistentes promovem aumento na síntese de PTH e hiperplasia da glândula paratireoide (FOSTER, 2016). O aumento de FGF-23 e fósforo levam ainda à uma deficiência de calcitriol, diminuindo a absorção de

cálcio no intestino e agravando a hipocalcemia, gerando mais estímulo para a produção de PTH. A progressão do dano às células tubulares renais também reduz o calcitriol, não havendo mais a peça necessária para inibir a transcrição gênica do PTH. (DAVIS, 2015).

Conforme a doença progride, as mobilizações crônicas dos estoques de cálcio levam ao aparecimento de desordens ósseas e minerais relacionadas à DRC (STILLION & RITT, 2009).

2.2. Repercussões sistêmicas do HPTr

2.2.1. Osteodistrofia renal

Uma das consequências da elevação persistente de PTH é a reabsorção óssea mediada pelo mesmo, através da ação de osteoclastos, eventualmente levando à substituição do osso por tecido fibroso. Nos cães, as áreas mais afetadas são a mandíbula e a maxila, originando o que se conhece como “mandíbula de borracha”, apesar de também haverem alterações em ossos longos conforme a progressão da doença. (FOSTER, 2016; DAVIS, 2015; DUQUE et al., 2020).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados são inchaço e deformidades da face, além de maleabilidade óssea e dos dentes, embora o arcabouço ósseo permaneça aparentemente normal quando inspecionado com probe odontológica. Histologicamente, são observadas proliferação de osteoclastos e osteoblastos (DAVIS, 2015).

Nos cães, as mudanças ósseas são menos frequentemente observadas, quando comparamos com humanos ou pacientes felinos. Essa diferença provavelmente se deve à doença renal crônica nesta espécie progredir em um período mais curto de tempo, enquanto nos pacientes felinos, por exemplo, a exposição aos desarranjos metabólicos ocorre durante muitos anos (SEGEV & SHIPOV, 2016).

2.2.2. Mineralização distrófica

Segundo Cardoso et al. (2016) podemos afirmar que a mineralização de tecidos moles verificadas em cães urêmicos é do tipo distrófica, ou seja, ocorre em tecidos previamente lesionados por causas degenerativas, inflamatórias ou necróticas, de forma independente das concentrações séricas de cálcio. No HPTr, a origem da lesão tecidual se deve ao acúmulo

sanguíneo tanto do PTH, quanto por amônia e creatinina, além de não ser observada hipercalcemia característica da mineralização metastática. Ao exame post-mortem dos animais incluídos no estudo citado, foram observados focos de mineralização nos rins, estômago e intestinos, pulmões, coração, musculatura intercostal, laringe, aorta e na língua.

As calcificações podem ainda ter efeito importante sobre tecidos cardiovasculares como a formação de placas ateroscleróticas em veias, artérias, miocárdio e válvulas cardíacas, resultando em repercussões sistêmicas como hipertensão pulmonar, hipertensão sistêmica e risco aumentado de complicações cardiovasculares (FOSTER, 2016).

3. CONCLUSÃO

O hiperparatireoidismo secundário renal é uma patologia do sistema endócrino que ocorre frequentemente nos cães acometidos pela doença renal crônica devido principalmente ao acúmulo de fósforo que ocorre pela diminuição da função excretora dos rins. Existe uma relação dinâmica complexa entre o fósforo, o cálcio e seus hormônios reguladores, o FGF-23, calcitriol e PTH principalmente. Essas alterações na homeostase de cálcio e fósforo implicam uma série de reações orgânicas que levam à hiperplasia das glândulas paratireoides e o estabelecimento do HPTr. Com a inevitável progressão da doença, temos no corpo a mobilização dos estoques ósseos de cálcio e fósforo, levando à algumas desordens sistêmicas como a mineralização de tecidos moles e substituição do tecido ósseo por tecido fibroso, entre outros. Com o entendimento da fisiopatologia desta afecção, o clínico obtém uma visão mais completa do paciente e pode então traçar planos terapêuticos mais assertivos para desacelerar a progressão da mesma.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

CARDOSO, P. G. *et al.* Dystrophic mineralization in uremic dogs: an update. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Salvador, v. 39, n. 11, p. 889-899, 2019.

CHACAR, F. C. *et al.* Vitamin D metabolism and its role in mineral and bone disorders in chronic kidney disease in humans, dogs and cats. **Metabolites**, Basel, v. 10, n. 12, p. 499-513, 2020.

CORTADELLAS, O. *et al.* Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 24, n. 1, p. 73-79, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925576/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 400-406.

DAVIS, E. M. Oral Manifestations of chronic kidney disease and renal secondary hyperparathyroidism: a comparative review. **Journal of Veterinary Dentistry**, Thousand Oaks, v. 32, n. 2, p. 87-98, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415385/>. Acesso em: 5 set. 2021.

DIBARTOLA, S. P.; WILLARD, M. D. Disorders of phosphorus: hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In: DiBARTOLA, S. P. (ed.). **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2012. p. 195-211.

DUQUE, E. J.; ELIAS, R. M.; MOYSÉS, R. M. A. Parathyroid hormone: a uremic toxin. **Toxins**, Basel, v. 12, n. 3, p. 189-205, 2020.

FOSTER, J. D. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 1131-1149, 2016.

FUKUDA, N. *et al.* Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 92, n. 3, p. 1436-1443, 1993. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/116720>. Acesso em: 18 out. 2021.

GALVAO, J. F. D. B. *et al.* Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 23, n. 2, p. 134-162, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vec.12036>. Acesso em: 7 out. 2021.

GEDDES, R. F. *et al.* The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 23, n. 2, p. 122-133, 2013.

HARJES, L. M. *et al.* Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 784-790, 2017.

IRIS. **IRIS Staging of CKD (modified 2019)**. London: IRIS, 2019. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. Acesso em: 9 out. 2021.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America**, Philadelphia, v. 41, n. 1, p. 15-30, 2011.

JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 2, p. 1394-1415.

JOHN, G. B.; CHENG, C.-Y.; KURO-O, M. Role of klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 58, n. 1, p. 127-134, 2011.

KETTELER, M.; BIGGAR, P. H.; LIANGOS, O. FGF23 antagonism: the thin line between adaptation and maladaptation in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, v. 28, n. 4, p. 821-825, 2013.

PARKER, V. J. *et al.* Association of vitamin D metabolites with parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, calcium, and phosphorus in dogs with various stages of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 791-798, 2017.

SALIBA, W.; EL-HADDAD, B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. **Journal of the American Board of Family Medicine**, Lexington, v. 22, n. 5, p. 574-581, 2009.

SAMPAIO, E. D. A.; LUGON, J. R.; BARRETO, F. D. C. Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 6-10, 2008.

SCHENK, P. A.; CHEW, D. J.; NAGODE, L. A.; ROSOL, T. J. Disorders of calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. In: DiBARTOLA, S. P. (ed.). **Fluid, electrolyte and Acid-base disorders in small animal practice**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012. p. 120-194.

SEGEV, G.; MELTZER, H.; SHIPOV, A. Does secondary renal osteopathy exist in companion animals?. **Veterinary Clinics of North America**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 1151-1162, 2016.

SHIPOV, A. *et al.* The influence of chronic kidney disease on the structural and mechanical properties of canine bone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 280-287, 2018.

STILLION, J. R.; RITT, M. G. Renal secondary hyperparathyroidism in dogs. **Compendium on Continuing Education for veterinarians**, Yardley, v. 31, n. 6, p. E8, 2009.