

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA

YURY CARANTINO COSTA ANDRADE

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE CREATININA E DIMETILARGININA
SIMÉTRICA COMO BIOMARCADORES RENAIIS EM FELINOS**

PATOS – PB

2019

YURY CARANTINO COSTA ANDRADE

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE CREATININA E DIMETILARGININA
SIMÉTRICA COMO BIOMARCADORES RENAIIS EM FELINOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

Prof. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva
Orientadora

PATOS – PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

A553c Andrade, Yury Carantino Costa

Concentrações séricas de creatinina e dimetilarginina simétrica como biomarcadores renais em felinos / Yury Carantino Costa Andrade. – Patos, 2019.

60f.: il.; color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

“Orientação: Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva.”

Referências.

1. Doença renal crônica. 2. Gatos. 3. Lesão renal. I. Título.

CDU 616:619

YURY CARANTINO COSTA ANDRADE

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE CREATININA E DIMETILARGININA
SIMÉTRICA COMO BIOMARCADORES RENAIIS EM FELINOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

APROVADO EM 28/07/2019

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder o dom da vida e da sabedoria, por me ajudar em todos os momentos difíceis, mesmo quando pensei em desistir, foi minha fortaleza. Por sempre estar presente na minha vida, me guiando para o caminho do bem. A ti Senhor, meu pai, expresso toda minha gratidão.

À minha mãe Fabiane Carantino por sempre me apoiar, incentivar e ajudar de todas as formas durante toda minha vida. É um exemplo de pessoa guerreira, batalhadora, sou extremamente orgulhoso por ser seu filho. Amo você.

Ao meu primo/irmão Henrique Netto por sempre me incentivar e está ao meu lado quando precisei, um ser humano cheio de humildade e compaixão, o meu muito obrigado por toda ajuda.

Às minhas irmãs D'jenanne Débora e Thayná Carantino que fizeram parte da minha vida e sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos. Vocês são especiais para mim. Em particular D'jenanne, muito obrigado por me acolher e me recepcionar da melhor forma possível na época do meu estágio final da graduação, em Londrina-PR.

Ao meu primo e futuro Dr. Rômulo Carantino, que considero como um irmão, te agradeço muito por toda ajuda e por todos os momentos vividos desde a infância, és uma pessoa que serve de exemplo a muitos pela sua determinação e força de vontade.

Aos meus sobrinhos (as) Dandara Gabriely e Ícaro Gabriel, por ter me dado o prazer e a graça de ser vosso tio, sempre estarei ao lado de vocês.

A toda minha família pela confiança depositada em mim ao longo da vida. Em especial aos meus avós (in memoriam) Antonieta Estefano e José Henrique da Costa por fazer parte da minha formação pessoal, desde a minha educação infantil, sempre me ensinando o correto, meu muito obrigado.

E as minhas tias Girvânia, Solânia, Georgia, Girviana, Fábria e Solange (in memoriam) por estarem sempre presente na minha vida, sempre querendo meu bem, amo vocês.

Às minhas primas Vanessa Carantino, Paula Angélica e Ângela Patrícia agradeço imensamente por toda ajuda e momentos vivenciados, incentivos, palavras de conforto e amizade fraterna.

Aos meus primos Lucas Eduardo (Dudu), Márcio Carantino, Winston Carantino, Windson Carantino, Semaias Medeiros e Maurício Junior por fazerem parte da minha vida. E a minha prima Dávila Monique e minha prima e afilhada Marjory Martins pelo seu carinho.

A Carsio Alves, Maurício Figueredo e Max alex por saber que sempre posso contar com vocês, obrigado por tudo já vivenciado.

Ao meu pai que mesmo distante, e sem muito contato, fez parte da minha formação, e aos irmãos paternos, em especial à Simone Andrade, na qual sempre tive um contato mais íntimo. Muito obrigado a todos vocês.

Aos meus vizinhos da rua Primeiro de Setembro em Orós-CE, por sempre acreditarem em mim, me incentivando e me ajudando de todas as formas.

Não posso deixar de agradecer a todos que fazem parte dessa instituição (UFCG), desde os auxiliares de serviços gerais aos Médicos Veterinários; aos professores que transmitiram o saber para minha formação profissional, especialmente aos professores Pedro Isídoro, Gildenor Xavier e Otávio Brilhante, no qual o admiro.

Ao Hospital Veterinário e os Médicos Veterinários residentes pelos ensinamentos e a oportunidade de praticar o que foi aprendido em sala de aula, em especial ao setor da Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), nas pessoas de Daniele Leal, Ermano de Oliveira e Luzarte Araújo, no qual tenho um maior grau de afinidade; e também a todos que fazem parte do Laboratório de Patologia Clínica, no nome de Francisco, que sempre se disponibilizou a me ajudar com o processamento e armazenamento das amostras dessa monografia. Agradeço também a doutoranda e Médica Veterinária Aline de Sousa pela sua disponibilidade quando precisei. És uma excelente profissional.

Ao professor Dr. Almir Pereira por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora, e por ter sido um professor exemplar, sempre buscando mostrar o melhor método de praticar a medicina veterinária, sou grato por ter sido monitor da sua disciplina, muito obrigado por todas as orientações!

Ao professor Dr. Fernando Vaz por também aceitar participar da minha banca avaliadora, como também por ser um excelente professor e que merece todo reconhecimento do mundo, obrigado professor!

O meu obrigado vai especialmente à minha ilustre orientadora! Prof. Dra. Rosangela Maria, agradeço por todos ensinamentos transmitido dentro da sala de aula, como também pela orientação e apoio para a realização desse trabalho, que não teria sido possível de realizá-lo sem sua participação, saiba que sou muito grato a tudo que tem feito por mim, és uma fonte de inspiração e um exemplo de ser humano, muito obrigado!

A todos do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), especialmente aos residentes da CMAC, no qual realizei meu estágio supervisionado e tive a

oportunidade de aprender muito sobre a clínica médica, além de despertar o meu instinto de Médico Veterinário Clínico, agradeço demais pelo espaço que foi me cedido.

A Igor Bem, Luiz Henrique, Leonardo Flor, Ramon Ferreira e Ribamar Macêdo por além de estudarmos juntos, também dividíamos o mesmo teto e alimento; e a Lucas Xavier por todo esse tempo de companheirismo e amizade; considero todos vocês como verdadeiros amigos e irmãos. Destaco em especial a Luiz, Igor e Leonardo pela intensa relação de amizade e dos momentos de diversões compartilhados (risos).

À minha amiga Vanessa de Souza que participou da minha vida acadêmica, obrigado por todos os feitos para minha pessoa. Sou grato a ti.

A todos meus amigos de Patos, que fizeram parte da minha vida durante os cinco anos do curso, no qual pude compartilhar de diversos momentos, e aprendi muito com cada um de vocês. Em especial à Sarah Brasil, Maria do Bom, Thiago Feitosa, Ananda Ramos, Tiago Simões, Gilson Ludgério, Thiago Junior, Karine Gomes, Maeli Barros, Gilberto Nóbrega, Valéria Jânie e Mikaely Araújo.

A Paloma de Sousa, que chegou na minha vida somente agora nessa fase final da graduação, mas já tem uma enorme importância, quero ainda compartilhar muitos momentos com você. Muito obrigado por tudo, meu bem!

Agradeço aos colegas do curso e de sala de aula, e as turmas ao qual fui monitor, foi uma satisfação tê-los na minha vida, foi uma experiência ímpar, aprendi muito com todos.

A Patos-PB, a morada do sol, por ter me acolhido tão bem e me fazer sentir na minha cidade natal; foi cenário de uma fase marcante da minha vida, no qual quero lembrar sempre. És uma cidade maravilhosa.

E por último, não menos importante, mas crucial para desenvolvimento dos meus estudos, a todos os animais que necessitam do nosso carinho e cuidados, que são seres inocentes, capazes de transmitir o amor. Prometo me esforçar ao máximo, para sempre dar o meu melhor em prol da saúde e do bem-estar animal.

MUITO OBRIGADO!

“Pedras no caminho? Eu guardo todas. Um dia vou construir um castelo”

Nemo Nox

RESUMO

ANDRADE, YURY CARANTINO COSTA. Concentrações séricas de creatinina e dimetilarginina simétrica como biomarcadores renais em felinos. UFCG, 2019. 60p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

A doença renal crônica é uma enfermidade evidente em felinos idosos, a qual compromete a qualidade e diminui a expectativa de vida do paciente. A importância de se diagnosticar afecções renais precocemente conduziu ao trabalho, o qual objetivou avaliar as concentrações séricas dos biomarcadores creatinina e dimetilarginina simétrica em felinos atendidos no Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), Campus de Patos – PB. Foram inclusos no estudo oito gatos adultos 5 ± 13 anos, quatro machos e quatro fêmeas, com peso de $2,9 \pm 5$ kg, selecionados à partir de determinados pré requisitos; o primeiro seria com relação à idade, onde esta deveria ser superior a cinco anos (idade entre cinco a sete anos, entre oito a dez anos e idade de 11 a 13 anos), e o outro requisito relativo as manifestações clínicas, cujos felinos não deveriam apresentar sinais de doença renal. A obtenção dos registros na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do HVU-UFCG, consistiu em avaliar os parâmetros fisiológicos (frequências cardíaca e respiratória, e temperatura corpórea). Por venopunção periférica ou central coletou-se 2 mL de sangue sendo o mesmo acomodado em *ependorf*, sem anticoagulante. Posteriormente, as amostras foram enviadas para o Laboratório de Patologia Clínica do HVU-UFCG, em seguida centrifugadas, para obtenção do soro sanguíneo, onde seria realizada a dosagem de creatinina sérica. Parte da amostra sorológica foi congelada (-20°C) para posterior análise de dimetilarginina simétrica (SDMA). Os resultados dos biomarcadores foram analisados descritivamente, correlacionando à idade, escore de condição corporal (ECC) e valores de creatinina e da SDMA. Após seleção para o estudo, 25% dos felinos ficaram agrupados na faixa etária entre cinco a sete anos de idade, 37,5% entre oito a 10 anos e 37,5% entre 11 a 13 anos de idade. Dentre os registros relativos à creatinina observou-se valores entre 0,6 mg/dL a 1,9 mg/dL; apenas um felino jovem apresentou valor superior aos de referência para a espécie, que foi de 1,9 mg/dL. No teste SDMA, o mesmo animal que apresentou concentrações elevadas para a creatinina, obteve-se o mais alto valor da SDMA ($19\mu\text{g/dL}$); acima da referência para gatos. Um gato, o qual tinha a idade de 12 anos e escore de condição corporal 3 obteve um valor da SDMA que se mostrou aumentado, mesmo dentro do limite de referência; sendo este mais confiável e fidedigno em relação à creatinina que apresentou valores mais baixos, possivelmente, subestimados devido a diminuição da massa muscular. Conclui-se que, o uso de biomarcadores é uma ferramenta adequada para analisar a função renal, e estes, revelaram ser eficientes ao expressar indícios de lesão renal.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Gatos; Lesão renal;

ABSTRACT

ANDRADE, YURY CARANTINO COSTA. Serum creatinine and symmetric dimethylarginine as renal biomarkers in felines. UFCG, 2019. 60p. (Course Completion Work in Veterinary Medicine).

Chronic kidney disease is a distinct disease in older cats, which compromises the quality and reduces the life expectancy of the patient. The importance of diagnosing kidney disease led to early work, which aimed to evaluate serum concentrations of creatinine and symmetric dimethylarginine biomarkers in felines attended the University Veterinary Hospital Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, the Federal University of Campina Grande (HVU-UFCG), Patos Campus - PB. They were included in this study eight adult cats 5 ± 13 years, four males and four females, weighing 2.9 ± 5 kg selected from certain prerequisites; the first would be with regard to age, where it should be longer than five years (aged five to seven years, from eight to ten years old and 11-13 years) and the other requirement for the clinical manifestations, whose cats should not show signs of kidney disease. Obtaining records at the Medical Clinic of Small Animals (CMPA), the HVU-UFCG, was to evaluate the physiological parameters (heart and respiratory rate, and body temperature). For peripheral or central venipuncture collected 2 ml of blood being accommodated in the same eppendorf without anticoagulant. Subsequently, the samples were sent to the Clinical Pathology Laboratory UVH-UFCG then centrifuged to obtain blood serum, where the serum creatinine dosage would be performed. Part of serological sample was frozen (-20°C) for later analysis of symmetric dimethylarginine (SDMA). The results were analyzed descriptively of biomarkers, relating to age, body condition score (BCS) and creatinine values and SDMA. After selection for the study, 25% of cats were grouped in the age group of five to seven years of age, 37.5% between eight to 10 years and 37.5% between 11 to 13 years old. Among the records relating to the observed creatinine values of 0.6 mg / dL to 1.9 mg / dL; He showed only a couple feline higher than the reference for the species, which was 1.9 mg / dL. In SDMA test, the same animals that presented high concentrations for creatinine, gave the highest value of SDMA ($19\mu\text{g} / \text{dL}$); above the reference cats. A cat, which had the age of 12 years and body condition score 3 had a value SDMA showed increased even within the reference range; which is more reliable and trusted with respect to creatinine showed lower values, possibly underestimated due to a decrease in muscle mass. In conclusion, the use of biomarkers is a suitable tool for examining the renal function, and these have proved to be effective in expressing evidence of renal injury.

Key words: Chronic kidney disease; Cats; kidney injury;

LISTA DE GRÁFICOS

	Páginas
Gráfico 1 – Porcentagem de felinos distribuídos por faixa etária dos cinco aos treze anos de idade para avaliação de Doença Renal Crônica (DRC), atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.....	43
Gráfico 2 – Relação entre a idade e a concentração sérica de dimetilarginina simétrica (SDMA) para diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) nos felinos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.....	47
Gráfico 3 – Relação entre creatinina, dimetilarginina simétrica (SDMA) e escore de condição corporal (ECC) para diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) em gatos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.....	48

LISTA DE TABELAS

	Páginas
Tabela 1 – Estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) baseado na concentração de creatinina sérica.....	35
Tabela 2 – Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) baseado na relação proteína-creatinina urinária (UP/C).....	36
Tabela 3 – Subestadiamento da Doença Renal Crônica (DRC), baseado na Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	36
Tabela 4 – Tabela de conduta terapêutica baseado no estágio da Doença Renal Crônica (DRC) da International Renal Interest Society (IRIS).....	38
Tabela 5 – Características relacionadas a idade, peso, escore de condição corporal (ECC); e valores da concentração sérica de creatinina e de dimetilarginina simétrica (SDMA), em gatos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.....	44

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1 – Orientação proposta pela International Renal Interest Society (IRIS) para diagnóstico da Doença Renal Crônica (DRC) em cães e gatos.....	27
Figura 2 – Processo de formação da creatinina.....	28
Figura 3 – Relação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e a concentração plasmática de creatinina.....	29
Figura 4 – Esquema da síntese e metabolismo da dimetilarginina assimétrica (ADMA) e dimetilarginina simétrica (SDMA).....	31
Figura 5 – Concentrações séricas de creatinina (barras cinza) e dimetilarginina simétrica (SDMA; barras pretas) indicadas ao longo do tempo em felino, nascido em setembro de 2001, masculino e castrado.....	34
Figura 6 – Tabela da classificação e estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) proposto pela International Renal Interest Society (IRIS) de acordo com as concentrações de creatinina sérica, e dimetilarginina simétrica (SDMA) e o subestadiamento com base na relação proteína-creatinina urinária (UP/C) e a pressão arterial sistólica (PAS).....	37
Figura 7 – Aparelho analisador automático Cobas C 111 [®] utilizado para a dosagem de creatinina sérica.....	41
Figura 8 – Aparelho analisador bioquímico Catalyst One utilizado para o teste IDEXX SDMA [®]	42

SUMÁRIO

Pág.

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 MORFOFISIOLOGIA RENAL	15
2.1.1 Organização estrutural dos rins.....	15
2.1.2 Funcionamento dos rins	17
2.1.3 Filtração glomerular e processo de formação da urina	18
2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)	20
2.2.1 Prevalência e fatores de risco	21
2.2.2 Etiologia e fisiopatologia	22
2.2.3 Manifestações clínicas	23
2.2.4 Diagnóstico	24
2.2.5 Biomarcadores renais e Estadiamento da doença	27
2.2.6 Tratamento e prognóstico	37
3 MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS E LOCAL DE ACOMPANHAMENTO	40
3.2 COLETA DE DADOS E REGISTRO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS	40
3.3 COLETA E ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS	40
3.4 ANÁLISE LABORATORIAL DAS AMOSTRAS	41
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXOS.....	60

1 INTRODUÇÃO

Desde os tempos passados o ser humano tem um contato íntimo com os animais, e esse tipo de relacionamento é bastante primitivo, tido como essencial; os cães serviam para proteção e caça e os gatos para controle de pragas. Essas funções antes atribuídas a essas espécies foram perdendo significância, e a função de companhia e entretenimento foi ganhando espaço, difundindo-se intensamente. Os animais de companhia (cães e gatos) fazem parte do conceito de família multiespécie, definida como sendo um novo modelo de família que engloba além de pais e filhos, os animais de estimação. Docilidade e lealdade dos animais aos humanos permitem a formação de um laço forte de afetividade e companherismo.

A senilidade é uma fase da vida, acompanhada por mudanças comportamentais, porém, proporciona uma maior susceptibilidade ao aparecimento de doenças; motivos esses, quando perceptíveis pelos tutores, acabam sendo o fator desencadeante da busca ao atendimento veterinário. Devido a evolução da Medicina Veterinária felina, com uso de técnicas de diagnóstico precoce e de precisão, além de tratamentos inovadores e com uma maior eficiência, a expectativa de vida dos gatos tem-se prolongado.

A Doença Renal Crônica é comum em felinos idosos, sendo uma afecção que compromete a qualidade de vida, bem como diminui a expectativa de vida do paciente; daí a importância de se diagnosticar precocemente e realizar a conduta terapêutica correta para o caso.

A creatinina é o biomarcador mais comumente utilizado na rotina clínica no intuito de diagnosticar alterações renais, isso porque o seu valor está interligado à taxa de filtração glomerular. Quando esta é afetada a consequência é um aumento nas concentrações séricas de creatinina, porém, existem limitações para conclusão do diagnóstico de comprometimento renal.

A dimetilarginina simétrica surgiu como um biomarcador renal durante investigações sobre as patologias que afeta os rins, no qual é uma molécula pequena, presente na corrente sanguínea e oriunda da degradação de proteínas. Após estudos comprovando sua eficácia surgiu-se que o referido biomarcador poderia ser utilizado para diagnosticar lesão renal de forma mais sensível, precoce e confiável em relação a outros biomarcadores renais.

Diante do contexto e da importância de se diagnosticar doenças renais precocemente objetivou-se com o trabalho avaliar as concentrações séricas dos biomarcadores creatinina e dimetilarginina simétrica em felinos atendidos no Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, da Universidade Federal de Campina Grande, campus de Patos – PB.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MORFOFISIOLOGIA RENAL

O aparelho urinário é formado por diferentes órgãos, no qual incluem os rins, os ureteres, a bexiga e a uretra. Os gatos possuem os rins com o formato típico de um grão de feijão, com coloração pardo-avermelhado, em número par, um direito e um esquerdo (CARVALHO, 2014). Medem 38mm a 44mm de comprimento, 27mm a 31mm de largura e 20mm a 25mm de espessura, com peso total variando de 15g a 30g (ELLENPORT, 1986).

Os rins estão localizados no teto do abdômen ao lado da coluna vertebral, abaixo das últimas vértebras lombares, sendo que o rim direito situa-se ventralmente aos processos transversos da primeira a quarta vértebra lombar, enquanto o rim esquerdo está situado ventralmente aos processos transversos da segunda a quinta vértebra lombares (ELLENPORT, 1986). Os rins dos gatos são mais fáceis de serem palpados, quando comparados com os de outras espécies, isso, por serem mais móveis, principalmente o esquerdo (DYCE; SACK; WENSING, 2010; CARVALHO, 2014). Anatomicamente possui uma face dorsal e outra ventral, margem lateral e medial e polo cranial e caudal, o hilo renal é uma área com depressão, localizado na margem medial, onde os vasos e nervos renais adentram nos rins e local da pelve renal, que é a origem dilatada do ureter (KÖNIG; MAIERL; LIEBICH, 2011).

Os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco e possuem diferentes funções. Sendo responsável pela regulação da composição de fluido extracelular, realizando a filtração do sangue, resultando na formação da urina. Além disso, possui a função de homeostase, equilíbrio da água e eletrólitos, excreção de catabólitos nitrogenados e na produção de hormônios, seja ele responsável pela produção de eritrócitos (hemácias) ou relacionado com o metabolismo de cálcio, e também produz enzimas que atua na regulação da pressão arterial (PA) (VERLANDER, 2014).

2.1.1 Organização estrutural dos rins

É um órgão parenquimatoso, revestido externamente por uma capa fibrosa. O seu parênquima é constituído pelo córtex renal, a parte mais externa, logo abaixo da cápsula renal, e a medula renal, que se divide ainda em uma zona externa escura e uma zona interna mais pálida. Esta é formada por diversas porções em forma de cones, sendo designada de pirâmides renais (MOYES; SCHULTE, 2010).

As pirâmides formam as papilas que estão em direção ao seio renal. Nos animais com rim unipiramidal ou unilobular, como é o caso dos gatos, há uma junção das papilas,

formando uma única papila renal, fusão esta que origina uma crista renal comum, localizada na pelve renal (DYCE; SACK; WENSING, 2010; KÖNIG; MAIERL; LIEBICH, 2011).

Tanto no córtex como na medula estão presentes os néfrons, unidade funcional dos rins, formado por porções vasculares e tubular; nos felinos cada rim é constituído por aproximadamente 200.000 néfrons (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Outro importante componente integrante do néfron é o aparelho justaglomerular, responsável pela produção de renina (DYCE; SACK; WENSING, 2010; CARVALHO, 2014).

Para Recee (2017) o entendimento sobre o funcionamento do néfron é de extrema importância para compreensão da fisiologia renal, e de todos os processos que o envolve. O néfron é constituído inicialmente pelo corpúsculo renal, formado a partir da cápsula de Bowman e toda a rede de capilares denominada de glomérulo. Possuindo um polo vascular, através do qual adentra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, e um polo urinífero, onde o ultrafiltrado desemboca na porção tubular.

Segundo Dyce; Sack e Wensing (2010) e Carvalho (2014) a última porção do néfron é formada por um longo tubo, com partes diferenciadas em determinados segmentos, se inicia com o túbulo contorcido proximal, terminado esse segmento, em seguida se forma uma longa alça em formato de um grampo, denominada alça de Henle, presente na medula, que se divide em ramo descendente e ascendente. Da região medular observa-se o túbulo contorcido distal, estando localizado próximo ao corpúsculo renal de origem, e finaliza a porção tubular na junção com o ducto coletor, presente no raio medular.

O aparelho justaglomerular atua no controle do balanço hídrico e do equilíbrio dos compostos iônicos no meio interno. É constituído por células especializadas na parede das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes, que estão localizadas próximo ao corpúsculo renal, as quais estão em contato íntimo com uma porção do túbulo contorcido distal, que possui células mais densa, conhecido como mácula densa (GANS; MERCER, 1988). Essas células especializadas são chamadas de células granulares justaglomerulares, as quais sintetizam a enzima proteolítica renina (MICHELIN *et al.*, 2006).

Ressalta-se que as células justaglomerulares não atuam diretamente na regulação da PA, e sim por intermédio do angiotensinogênio, que libera um decapeptídeo, transformando em angiotensina I, e esta por sua vez, é convertida em angiotensina II, pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Dentre outras ações, a angiotensina II causa vasoconstrição geral, o que aumenta a PA e também estimula a liberação do esteróide aldosterona no córtex adrenal e hormônio antidiurético (ADH) da neuro-hipófise (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). O ADH atua na reabsorção de água e sódio (VERLANDER, 2014). Quando os níveis de

angiotensina II estão aumentados, há também a estimulação da produção e a liberação de duas prostaglandinas, a E2 (PGE2) e a I2 (PGI2 ou prostaciclina), que atuam como vasodilatadoras renais, além de exercer a função no tônus vascular, também age no balanço hidroeletrólítico e na liberação de renina (MICHELIN *et al.*, 2006).

A produção intra-renal desses vasodilatadores neutraliza o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre a vascularização intra-renal e ajuda manter a resistência vascular em níveis normais na arteríola aferente. Esta ação causa um efeito protetor aos rins, pois a vasoconstrição generalizada resultaria em fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) reduzidos. Existe ainda dois sistemas que controlam a resistência ao fluxo nas arteríolas aferente e eferente; um é o reflexo miogênico, e o outro é a retroalimentação túbulo-glomerular, que são sistemas auto reguladores. E sua atuação é no controle intrínseco da pressão de perfusão capilar glomerular (VERIANDER, 1999).

2.1.2 Funcionamento dos rins

A manutenção da homeostase é realizada pelos rins, regulando a composição e o volume do meio interno do organismo, além de realizar uma gama de atividades diferenciadas, cada uma com um objetivo específico (VERLANDER, 2014). O mecanismo de funcionamento é compreendido melhor a partir do conhecimento sobre a vascularização renal (DYCE; SACK; WENSING, 2010).

O sangue chega aos rins pela artéria renal, um ramo da artéria aorta abdominal, que segue se dividindo em artérias interlobares, no hilo renal, essas artérias vão dar origem a ramos que se curvam em direção as pirâmides, que são chamadas de artérias arqueadas, essas seguem se ramificando e emergem as artérias interlobulares, que irrigam os lóbulos presentes no córtex, em seguida cada artéria interlobular vai dar origem a vários ramos que vão irrigar os glomérulos individualmente, as arteríolas aferentes (DYCE; SACK; WENSING, 2010).

As arteríolas aferentes são quem conduz o sangue para dentro do glomérulo, formando assim as alças capilares do glomérulo, em seguida se forma uma arteríola eferente, que conduz o sangue para fora do glomérulo, se origina desde a anastomose dos capilares glomerulares, e segue para a extremidade distal, formando assim um plexo capilar que segue em direção da porção tubular dos néfrons, os capilares peritubulares, que perfundem os túbulos dos néfrons (REECE, 2017).

Sendo assim o sangue é drenado para as veias interlobulares, seguindo para as veias arqueadas, e posteriormente para as veias interlobares, que desembocam nas veias renais e por último o sangue escoar na veia cava caudal (KÖNIG; MAIERL; LIEBICH, 2011).

No processo de irrigação dos rins, o sangue que entra no glomérulo é filtrado, onde é retido nos vasos os componentes celulares e as proteínas com peso molecular de médio a elevado, passando assim para o espaço de Bowman o filtrado glomerular, fluido este quase idêntico ao plasma, em relação a composição hídrica e eletrolítica (VERLANDER, 2014).

O pH normal do sangue arterial de gatos varia entre 7,36 e 7,44 (o pH do sangue venoso varia entre 7,28 e 7,41), e para um bom funcionamento celular normal é necessário a manutenção destes valores a partir da eliminação do excesso de íons hidrogênio (H^+) e da reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) (WILLARD; TVEDTEN, 2012).

Outras funções desempenhadas pelos rins é a secreção de substâncias, como a renina, que já foi mencionada na regulação da pressão sanguínea. Além dessa, também libera a eritropoetina, uma glicoproteína, que age sobre a medula óssea para elevar a produção de hemácias em resposta à hipóxia. Os rins são responsáveis pela maior parte da produção de eritropoetina em quadro de hipóxia, mas quantidades menores formam-se no fígado e, possivelmente, em outros tecidos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Os rins também participam da homeostasia do cálcio e do fósforo, a qual é mantida pela ação do paratormônio, do calcitriol e da calcitonina. Juntamente com outros órgãos, como o fígado e a pele, os rins atuam como fonte de alfa hidroxilase, a enzima que converte 25-hidroxicolecalciferol para a forma ativa da vitamina D3, a 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol), ou seja atua ativando a vitamina D3, um pró-hormônio esteróide, em um hormônio ativo (VERLANDER, 2014).

2.1.3 Filtração glomerular e processo de formação da urina

Uma forma de medir clinicamente a função renal é através da taxa de filtração glomerular (TFG); e esta é expressa em milímetros de filtrado glomerular por minuto por quilograma de peso corporal (ml/min/kg) (VERLANDER, 2014). O filtrado glomerular é formado a partir do plasma no glomérulo, e a velocidade com que esse filtrado se forma é conhecida a TFG (REECE, 2017).

A formação do filtrado glomerular depende do gradiente de pressão denominado pressão de filtração líquida, que força os líquidos a passar do capilar glomerular para o lúmen da cápsula de Bowman (SEELEY; STEPHENS; TATE, 2003). Essa pressão é a diferença da pressão hidrostática capilar (45mmHg), que favorece a filtração, a pressão oncótica capilar (20 mmHg) e a pressão hidrostática do ultrafiltrado (10 mmHg) que se opõe à filtração. Com isso a pressão de filtração resulta na diferença da força que impulsiona o fluido do capilar glomerular para o lúmen da cápsula de Bowman e das que atuam em sentido inverso,

resultando em força de filtração glomerular de 15 mmHg (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; VERLANDER, 2014).

A barreira de filtração é seletivamente permeável, a permissividade da barreira de filtração é responsável pelas diferenças na taxa de filtração dos compostos séricos. Na maioria dos casos, as substâncias com raio molecular maior ou igual a 4 nm não são filtradas, enquanto moléculas com raio molecular menor ou igual a 2 nm são filtradas facilmente (VERLANDER, 2014).

Uma outra característica que interfere na capacidade das substâncias serem filtradas é a sua carga elétrica, pois possui um efeito bastante expressivo. Moléculas catiônicas (positiva) atravessam a barreira de filtração mais facilmente, quando comparada com a forma aniônica (negativa) da mesma molécula. Isso acontece por uma seletividade encontrada na parede dos capilares glomerulares, formado pelos resíduos de glicoproteínas carregadas negativamente, incorporados à membrana basal glomerular. Além desses fatores de tamanho e carga elétrica da molécula, o formato e deformabilidade da molécula também interfere na capacidade de atravessar a barreira de filtração (VERLANDER, 2014).

De acordo com Verlander (2014) existe três fatores preponderante para se determinar a TFG, que estão correlacionados entre si: o primeiro é a pressão média de filtração líquida, o segundo fator é a permeabilidade da barreira de filtração, e o terceiro e último fator é a área disponível para a filtração.

Reece (2017) afirmou que a urina começa a se formar a partir da passagem do ultrafiltrado plasmático, que passa pelo endotélio do capilar glomerular da membrana basal e do epitélio da cápsula de Bowman para dentro do espaço de Bowman, chamado de filtrado glomerular, com uma concentração protéica mais baixa do que o plasma e do fluido intersticial. O filtrado segue em direção a porção tubular, onde é responsável pela conservação da água no organismo, reabsorção de eletrólitos, glicose e outras substâncias.

De acordo com Takahira (2015) o filtrado glomerular é reabsorvido pelos túbulos renais, e que somente 1% é eliminado na urina. Carvalho (2015) relatou que a forma como as substâncias retornam ao sangue, as que não devem ser eliminadas, é através da reabsorção tubular, no qual as substâncias retornam para os capilares peritubulares por meio do transporte ativo ou passivo; já no processo de secreção tubular as células secretam no lúmen tubular as substâncias que devem ser excretadas por via renal.

A primeira porção tubular, o túbulo contorcido proximal é responsável pela reabsorção osmótica de cerca de dois terços a três quartos do filtrado inicial (VERLANDER, 2014; CARVALHO, 2015). É neste segmento que o sódio, bicarbonato, potássio, fosfato, glicose,

vitaminas, aminoácidos e proteínas de baixo peso molecular são reabsorvidas de forma ativa. A secreção tubular das substâncias não filtradas pelo glomérulo, se dá principalmente aos íons de hidrogênio, que é responsável pela regulação do equilíbrio acidobásico (TAKAHIRA, 2015).

Com epitélio diferente do túbulo contorcido proximal o segmento seguinte é o ramo descendente da alça de Henle, que reabsorve mais água do que soluto, diminuindo assim o volume de fluido tubular e como consequência o aumento da osmolaridade da urina (MOYES; SCHULTE, 2010). Seguindo a porção tubular do néfron, se inicia o ramo ascendente da alça de Henle, que altera seu epitélio para realizar sua função específica, reabsorver sódio, cloro, cálcio e magnésio (VERLANDER, 2014). Esse ramo é relativamente impermeável à água (TAKAHIRA, 2015).

Verlander (2014) cita que após deixar o segmento da alça de Henle, o fluido tubular adentra no túbulo contorcido distal, segmento este impermeável à água, no qual é realizada a reabsorção de sais, resultando em um fluido tubular hipotônico. Essa impermeabilização só não acontece nos casos de sensibilização por hormônios antidiuréticos (MOYES; SCHULTE, 2010).

Finalmente, a urina chega ao ducto coletor, local de conexão entre os túbulos contorcidos distais dos néfrons corticais e justamedulares, segmento este que pode sofrer ação de hormônios antidiuréticos, que atua na reabsorção e secreção de determinados íons, variando com a necessidade de cada organismo (MOYES; SCHULTE, 2010).

König; Maierl; Liebich (2011) relataram que um único túbulo coletor supre vários néfrons, antes mesmo de se unir a vários outros túbulos coletores para formar um ducto papilar, onde todos os ductos papilares desembocam na pelve renal.

2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença Renal Crônica (DRC) foi conhecida durante muito tempo como Insuficiência Renal Crônica (IRC), e isso mudou devido o fato de que pacientes portadores da DRC, podem ser diagnosticados precocemente e tratados, antes mesmo que os sinais de insuficiência venham a serem percebidos (VEADO, 2016). Para Kogika, Waki e Martorelli (2015) existem três termos para descrever processos patológicos nos rins, os quais são DRC, insuficiência renal e falência renal. Esses dois últimos termos ainda não estão bem definidos, e atualmente a International Renal Interest Society (IRIS) classifica a DRC em estágios a fim de determinar o curso da doença, para facilitar a terapia e o manejo do paciente.

A DRC é melhor definida como sendo uma lesão renal funcional ou estrutural, existente por pelo menos três meses, que altera a TFG (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). A qual resulta em uma perda gradativa e irreversível dos néfrons, atingindo o comprometimento das funções exercidas pelos rins, tanto excretória, diminuindo a capacidade de excretar os produtos nitrogenados, como metabólica (CRIVELLENTI, 2015; KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Além de possuir uma diminuição na capacidade de concentrar urina e manter o equilíbrio hidroeletrólítico, há um desequilíbrio endócrino, resultando em uma diminuição na capacidade da produção hormonal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

2.2.1 Prevalência e fatores de risco

Kogika, Waki e Martorelli (2015) afirmaram que a prevalência da DRC em gatos é de 1% a 3%, independente da raça e da idade. Um estudo realizado com os felinos mostrou que a DRC acomete 37% dos gatos com menos de 10 anos, 31% dos animais com idade entre 10 e 15 anos e 32% em animais com mais de 15 anos. Quando comparado com os cães, a espécie felina tem uma prevalência duas a três vezes maior de desenvolver a DRC, sendo uma das causas de mortalidade em gatos com idade avançada.

Animais com idade inferior a três anos podem apresentar doenças congênitas, e serem diagnosticados com DRC, mas a prevalência aumenta em animais com a idade mais avançada. Há algumas raças de gatos em que a DRC está associada a anomalias congênitas e hereditária, um exemplo claro é a doença dos rins policística. Mas não há raça ou predisposição sexual para DRC que não seja de origem hereditária ou defeitos congênitos (BROWN, 2013).

De acordo com Roura (2016) os fatores de risco relacionado a DRC são presença de outras comorbidades concomitantes, as dietas e o uso de determinadas drogas terapêuticas. Em relação a outras enfermidades há desordens que foram identificadas como fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de DRC, como as doenças cardíacas, doenças periodontais ou infecciosas, cistite, urolitíase, hipertireoidismo e diabetes. Algumas formulações dietéticas têm sido associadas como fator de risco ao desenvolvimento da DRC em gatos, em especial, dietas rica em proteínas. Agentes terapêuticos como aminoglicosídeos, sulfonamidas, polimixinas, anfotericina B ou outros quimioterápicos foram associados ao desenvolvimento de DRC em cães e gatos. Vale ressaltar ainda que lesão renal aguda, tanto de caráter glomerular e/ou tubulointersticial também é um fator ativo para iniciar o desenvolvimento da DRC.

2.2.2 Etiologia e fisiopatologia

A identificação do processo inicial que causa a DRC é imprescindível para evitar a progressão da lesão renal, deve-se traçar um plano de manejo adequado com a finalidade de manter a função renal normal (BROWN, 2013).

As causas conhecidas de DRC podem ser divididas em doenças do compartimento macrovascular (hipertensão arterial sistêmica, coagulopatias, hipoperfusão crônica); compartimento microvascular (hipertensão arterial sistêmica e glomerular, glomerulonefrite, distúrbios do desenvolvimento, defeitos congênitos e amiloidose); compartimento intersticial (pielonefrite, neoplasia, uropatia obstrutiva e nefrite imunomediada) e o compartimento tubular (defeitos reabsortivos tubulares, nefrotoxicidade crônica de baixo grau e uropatia obstrutiva). Resaltando ainda que algumas das causas de DRC estão associadas a uma intensa e progressiva fibrose intersticial, que na maioria das vezes há uma combinação de fatores intrínsecos, ambientais, juntamente com lesões renais agudas descontínua, sendo esses fatores juntos determinantes no desenvolvimento da DRC (BROWN, 2013).

De acordo com DiBartola e Westropp (2015) as causas de DRC em gatos incluem também nefrite intersticial crônica de causa desconhecida, doença do rim policístico, cura de lesão renal aguda e nefrite piogranulomatosa causada por peritonite infecciosa felina (PIF).

No local onde acontece a lesão renal, a principal alteração é a perda dos néfrons e consequentemente uma diminuição da TFG (GRAUER, 2010). Com a filtração glomerular reduzida, a decorrência mais notável desse problema é o aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente seriam excretadas pelos rins (GRAUER, 2015).

Após uma lesão renal incessante o tecido renal é substituído por tecido fibroso, podendo apresentar um quadro evolutivo variado, de meses até mesmo há anos (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). A gravidade da fibrose intersticial está positivamente correlacionada com a intensidade do declínio da TFG e negativamente correlacionada com o prognóstico (BROWN, 2013). A função renal pode se manter estável durante longos períodos, até que ocorra a descompensação, e aparecimento de determinadas manifestações clínicas (REYNOLDS; LEFEBVRE, 2013).

As duas consequências mais frequentes devido a diminuição da TFG são a glomeruloesclerose e a proteinúria, sendo que a resposta hemoadaptativa inicial, desencadeia uma desregulação do fluxo sanguíneo renal, com dilatação das arteríolas aferentes e uma hiperfiltração glomerular, isso devido a atividade do néfrons remanescentes, na tentativa de manter a função renal ajustada. Esta hiperfiltração promove lesão nas paredes dos capilares

glomerulares, aumentando a filtração de proteínas plasmáticas, o que culmina em uma maior deterioração glomerular e tubulointersticial, resultando em uma perda contínua de néfrons, com uma persistente diminuição da TFG, tornando a DRC progressiva (GRAUER, 2015).

De acordo com Reynolds e Lefebvre (2013) o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) é um dos principais envolvidos no desenvolvimento da DRC. Este sistema é um importante modulador da pressão sanguínea e do equilíbrio hídrico eletrolítico, possuindo uma função considerável na hemodinâmica renal e filtração glomerular. Para Jepson (2016) a hipóxia também é um fator contribuidor para o desencadeamento, desenvolvimento e progressão da DRC.

Vale ressaltar ainda sobre o estresse oxidativo que ocorre na DRC em decorrência da hiperfiltração dos néfrons remanescentes (JEPSON, 2016). Shimizu (2005) relatou que os radicais livres são consequência de um desequilíbrio entre uma excessiva produção de compostos oxidantes e uma diminuição ou ausência dos mecanismos de defesa antioxidante. Resultando numa deterioração estrutural e funcional, que culmina em inflamação e fibrose, observado na DRC. De acordo com a progressão da doença e seu estadiamento, é possível evidenciar os achados mais graves nos animais em estágio final da DRC (JEPSON, 2016).

2.2.3 Manifestações clínicas

Os animais acometidos pela DRC podem ser assintomáticos ou manifestar sinais clínicos de acordo com o grau de comprometimento da função renal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Para Brown (2013) geralmente, os sinais clínicos da doença somente é visto quando aproximadamente 75% da função do néfron tenha sido prejudicada, notado nos estágios 3 e 4 da doença. Scherk (2015) relatou ainda que independentemente da etiologia, o quadro clínico de um gato com DRC é semelhante.

Polzin *et al.* (2014) relataram que os sinais clínicos são variáveis e inclui diversos sistemas do organismo, que resultam em polidipsia, poliúria, fraqueza, desidratação, perda de peso, desnutrição, náuseas, vômitos, diarreia, úlceras gastrointestinais, estomatite urêmica, hálito amoniacal e constipação, dispneia, palidez (anemia), queda aumentada do pelame, pelos emaranhado e sem brilho, convulsões e coma.

Quando falamos em relação ao tamanho dos rins, Scherk (2015) relatou que apesar de que na DRC um ou até mesmo os dois rins possam ser menores e mais firmes do que o normal, o tamanho do rim não pode servir de base, pois há casos em que o tamanho se mantêm normal e outros apresentam renomegalia ou até mesmo os rins se apresentam cobertos por uma camada de gordura perirrenal capaz de obscurecer o seu tamanho real.

Kogika; Waki e Martorelli (2015) relataram que os principais sinais clínicos, tais como poliúria e polidipsia compensatória é em decorrência da incapacidade renal de concentrar urina, ocasionado pela perda da hipertonidade do interstício medular renal e do alto fluxo de filtrado nos néfrons remanescentes. É importante salientar sobre o quadro de polidipsia, que essa pode não ser percebida na espécie felina, isso acontece em decorrência de sua origem no deserto, e os felinos tendem a sofrer um certo grau de desidratação e, se tornar constipados antes mesmo de começarem o aumento da ingestão de água (SCHERK, 2015). Na grande maioria os tutores não reconhecem as primeiras manifestações clínicas, deixando passar por despercebido e possibilitando o avanço silencioso da DRC (PAEPE; DAMINET 2013).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DRC se baseia no histórico do animal, em eventuais sinais clínicos presentes, nos achados do exame físico e dos exames laboratoriais, no diagnóstico imagiológico e também pode utilizar as alterações microscópicas e macroscópica detectada em biopsia renal ou por visibilização direta (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

Na anamnese deve-se levar em consideração os aspectos epidemiológicos da doença, e sempre coletar o máximo de informações referentes ao paciente, pesquisando sobre a raça, idade do animal, se há existência de doenças anteriormente e se já fez ou faz uso de medicação nefrotóxica, esses são alguns pontos a serem observados (GREENE *et al.*, 2014).

Sobre os sinais clínicos, estes são inespecíficos e podem ou não serem vistos nos animais, como já mencionado anteriormente varia de acordo com o grau de comprometimento renal e estão descritos nas manifestações clínicas. No exame físico pode se observar escore de condição corporal (ECC) baixo, grau de desidratação aparente, mucosas pálidas, úlceras na cavidade oral, osteodistrofia fibrosa (mandíbula de borracha) e PA sistêmica elevada (ELLIOTT; WATSON, 2009; GRAUER, 2015). A palpação abdominal deve ser realizada a fim de verificar se há alterações à palpação renal. Os achados mais comuns são rins pequenos, irregulares e firmes ou até mesmo grandes, dependendo do tipo de afecção que o acomete (SENIOR, 2001).

Em animais com DRC em estágio avançado e descompensado pode ser observado alterações como hipotermia, hálito urêmico, taquipnéia (TUZIO, 2004). Também pode se observar distúrbios neuropáticos e miopáticos em decorrência do acúmulo das toxinas urêmicas, da hipertensão arterial e do hiperparatireoidismo secundário renal (ACIERNO; LABATO, 2005).

Os exames laboratoriais servem não só para diagnosticar a doença, mas também fazem parte do estadiamento desta, que influenciará na abordagem terapêutica e no prognóstico do animal. Para avaliação da função renal, os testes permitem mensurar e avaliar a permeabilidade glomerular, capacidade de concentração renal e a TFG, essa última é obtida a partir da quantificação de um determinado marcador renal, em que sua excreção se dar principalmente pela via renal (PRATES *et al.*, 2007).

Ross; Polzin e Osborne (2006) consideraram a concentração sérica de creatinina como um biomarcador muito utilizado e usualmente serve de base para o estadiamento da DRC. Kogika; Waki; Martorelli (2015) relataram ainda que a creatinina é considerada a variável preferível para avaliar indiretamente a TFG, quando comparados com outros compostos. Como no caso da ureia que para ser utilizado para índice da TFG é menos sensível e específico do que a creatinina, no qual sofre influência de diversos outros fatores não renais, como a quantidade de proteínas na alimentação, função hepática, fluxo urinário e hemorragia gastrointestinal, e ainda, sofre reabsorção na porção tubular dos néfrons (BROWN, 2015a).

A principal desvantagem com o uso da concentração sérica de creatinina como biomarcador é a incapacidade de detectar lesão renal com grau leve da perda da função renal, não sendo útil no diagnóstico precoce da DRC, sendo assim um biomarcador com baixa sensibilidade (PRATES *et al.*, 2007).

Outro marcador de lesão renal que vem sendo utilizado e que apresenta mais vantagens em relação a creatinina, é a dimetilarginina simétrica (SDMA). A importância da SDMA no diagnóstico precoce da DRC, está relacionada com a capacidade de observar o seu aumento na concentração plasmática, antes mesmo que a creatinina se encontre acima do valor de referência para espécie (NABITY *et al.*, 2015).

A SDMA reflete com maior precisão a TFG, principalmente em gatos geriátricos. Isso é devido a não influência da SDMA em relação a massa corporal magra, ao contrário do que se acontece com a creatinina, que se encontra diminuída em animais mais velhos com perda de peso e massa muscular (HALL *et al.*, 2014a).

O uso da urinálise como um método de exame laboratorial simples, não invasivo, pouco dispendioso e capaz de fornecer informações importantes relacionadas ao trato urinário (GOLDSTEIN, 2005). Este representa um componente importante dentre os exames laboratoriais relacionados aos pacientes felinos adultos, com a finalidade de investigar uma alteração renal (FETTMAN; REBAR, 2006).

As principais disfunções renais são melhores avaliadas e compreendidas a partir do uso de exame de urina (urinálise), utilizando marcadores urinários e exames sanguíneos, com uso

de biomarcadores sérico (WAKI *et al.*, 2010). Na urinálise é realizado a análise macroscópica e físico-química da urina, além da sedimentoscopia (FETTMAN; REBAR, 2006).

A densidade urinária (DU) é utilizada para avaliar a função renal, com objetivo de determinar a habilidade de concentração urinária, refletindo na capacidade do rim em concentrar ou diluir a urina, e se encontra alterada quando há um comprometimento de aproximadamente 66% dos néfrons (WATSON; LEFEBVRE; ELLIOTT, 2015). Os valores normais da DU em gatos podem variar entre 1.001 e >1.085, no qual os valores em animais hidratados são em média entre 1.035 e 1.060. Na DRC pode-se observar uma isostenúria, valor entre 1.008 e 1.012 (POLZIN *et al.*, 2000).

Quando é observado a presença de proteinúria, se faz necessário conhecer a sua origem, os métodos que podem ser usados para quantificar a proteinúria urinária são: a relação proteína-creatinina urinária (UP/C) e imunoensaios para albuminúria. Uma proteinúria persistente que resulta em UP/C > 0,4 em gatos, onde a proteinúria pré e pós-renal foram descartadas, é provável uma DRC glomerular ou tubulointersticial. A excreção normal de proteínas na urina na relação UP/C normais são <0,2, enquanto uma UP/C entre 0,2 - 0,4 em gatos, são considerados proteinúrico limítrofe (GRAUER, 2016b).

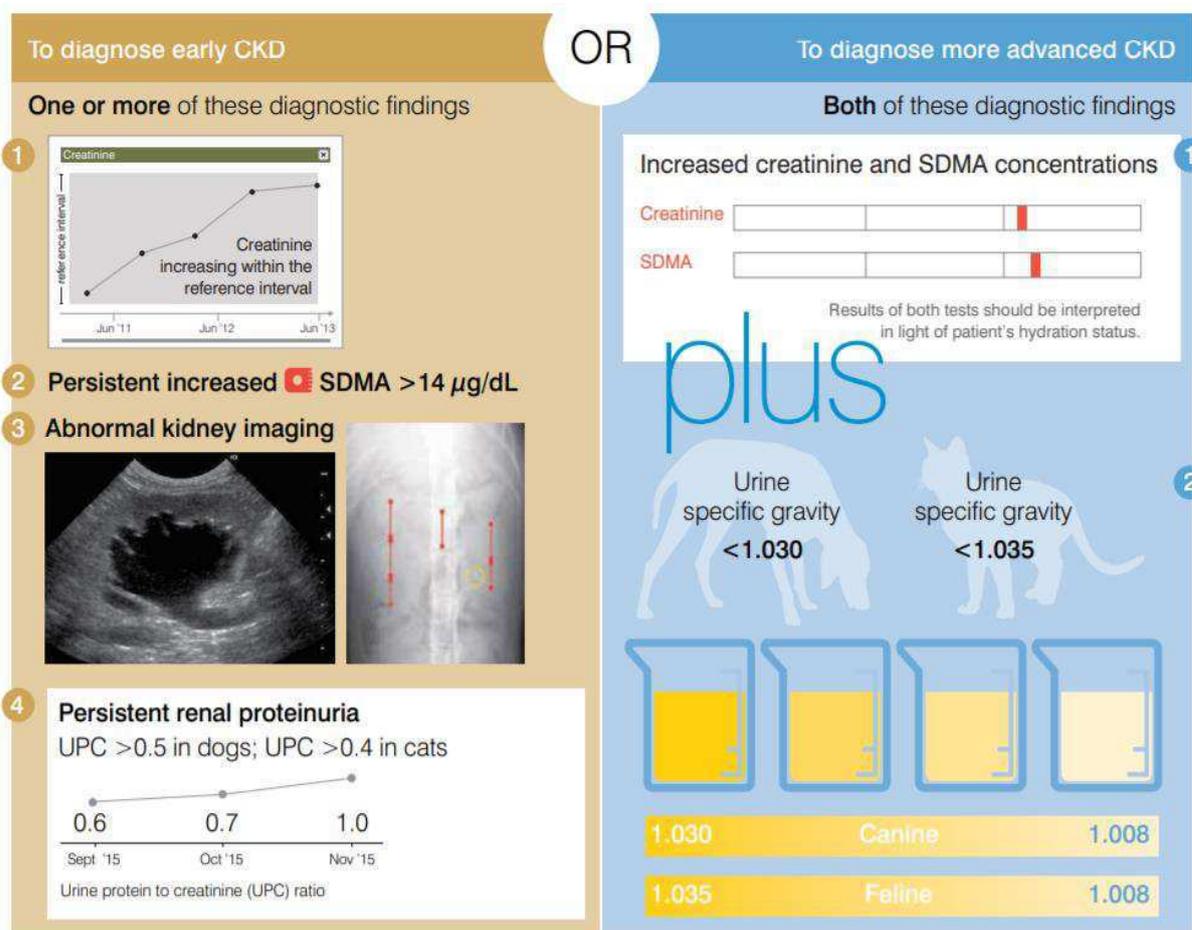
O uso da imagem pode auxiliar na detecção da causa, avaliação da função renal e identifica se a causa é tratável ou não (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Contudo, na maioria das vezes, a causa etiológica da DRC não é possível de ser determinada (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

As alterações mais observadas nos resultados dos exames laboratoriais dos gatos com DRC é a azotemia (LAZARETTI, 2006). Bem como alterações acidobásicas e eletrolíticas, como uma acidose metabólica e desequilíbrio nos níveis séricos de potássio, fósforo e cálcio (SCHERK, 2015). Na urinálise se observa uma DU diminuída mesmo em animais desidratados (DU: $\leq 1,035$) com presença ou não de componentes celulares, bactérias e cilindros.

Em relação a pressão arterial sistólica (PAS) esta geralmente se encontra elevada (>150 mmHg). A ocorrência da PAS é de aproximadamente 60% dos gatos com DRC; a proteinúria significativa não é observada em grandes proporções em gatos com DRC (SCHRK, 2005).

A IRIS (2016) orienta sobre a realização do diagnóstico da DRC, que além da avaliação dos dados clínicos, recomenda-se o uso da concentração de creatinina sérica e da SDMA, acompanhados dos achados de outros exames complementares (Figura 1)

Figura 1 – Orientação proposta pela International Renal Interest Society (IRIS) para diagnóstico da Doença Renal Crônica (DRC) em cães e gatos.



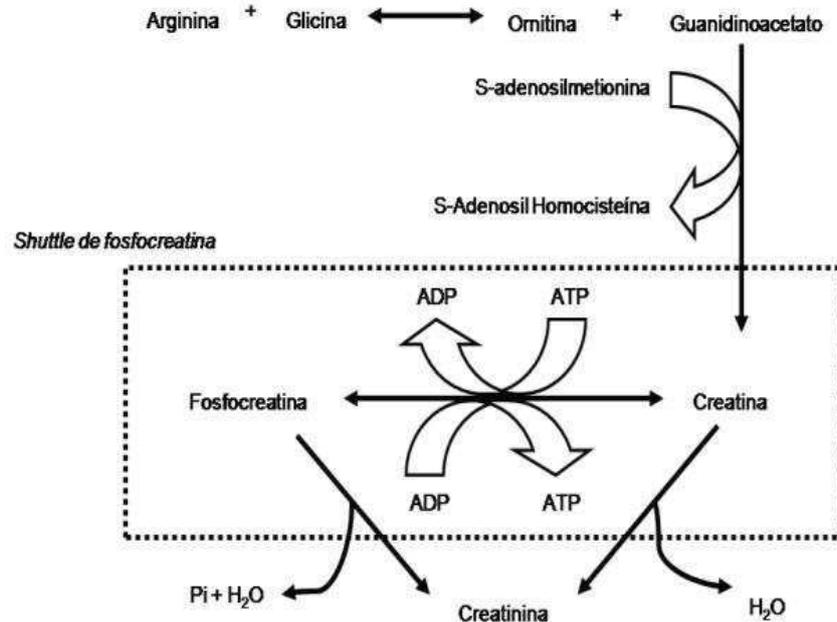
Fonte: IRIS, 2016.

2.2.5 Biomarcadores renais e Estadiamento da doença

Como já foi descrito anteriormente uma das principais funções dos rins é a eliminação de determinados compostos do organismo, quando na sua normalidade e realizando sua atividade fisiológica, este é capaz de excretar determinados compostos nitrogenados não-protéico, a creatinina (MOTTA, 2003).

A creatinina é produzida a partir degradação da creatina e do fosfato de creatina (Figura 2) (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003). É resultado da desidratação não enzimática da creatina presente nos músculos, esta advém da síntese que ocorre no fígado, rim e pâncreas e seguidamente é transportada para o tecido muscular e cérebro, no qual é fosforilada a creatina-fosfato (MOTTA, 2003).

Figura 2 – Processo de formação da creatinina.



Fonte: CAETANO JUNIOR, 2011.

Em condições normais de homeostase do organismo tanto a fosfocreatina como a creatina de forma espontânea perdem o ácido fosfórico ou a água, respectivamente, para formar a creatinina, e essa quando se apresenta de forma livre não é reutilizada nos processos metabólicos, sendo um subproduto da creatina, que irá ser excretado por via renal. A velocidade com que a creatinina é removida da circulação sanguínea é relativamente constante por filtração glomerular (MOTTA, 2003).

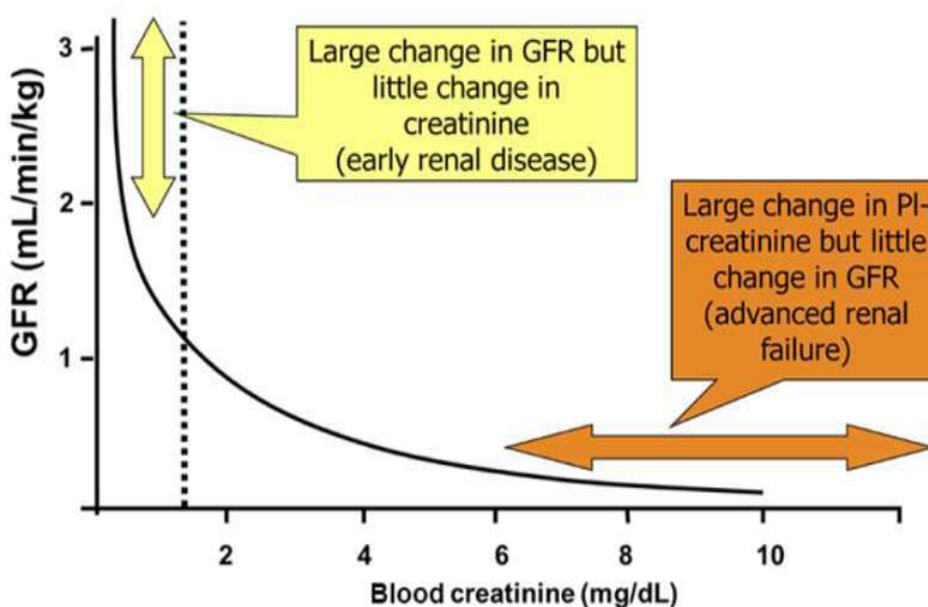
A creatinina é filtrada pelos glomérulos e excretada na urina sem ser reabsorvida pelos túbulos renais, ao contrário da ureia que após ser filtrada pelo glomérulo é reabsorvida nos túbulos renais (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003). Qualquer condição que diminua a velocidade da filtração glomerular irá promover um menor débito urinário com uma excreção diminuída de creatinina, conseqüentemente aumentando sua concentração sérica (azotemia) o que significa a correlação entre a concentração sérica de creatinina com a função renal, o nível sérico de creatinina acompanha paralelamente a severidade da doença renal (MOTTA, 2003; LEFEBVRE; WATSON; HEIENE, 2015).

O aumento de creatinina pode acontecer independentemente da causa ser pré renal, renal ou pós renal. Quando é possível notar o aumento nos valores de creatinina, isso mostra uma função renal diminuída (MOTTA, 2003). Embora seja o biomarcador mais utilizado mundialmente, sendo um parâmetro frequentemente utilizado na medicina veterinária com

objetivo de diagnosticar uma disfunção renal, já que o valor da creatinina aumenta à medida que a TFG decresce (SYME; DONGEN, 2009). Porém a creatinina ainda é considerada como um marcador limitado e com pouca sensibilidade para avaliação da função renal, pois ela se apresenta em valores normais até que a TFG seja afetada em aproximadamente 75% de ambos os rins (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011; NABITY *et al.*, 2015; HALL *et al.*, 2016b).

A relação entre a creatinina e a TFG pode ser observada na Figura 3. É notório uma variação que inicialmente se mostra insignificante entre a diminuição da TFG e a creatinina plasmática, sendo possível observar uma queda relevante da TFG, porém sem afetar na creatinina sérica no momento inicial na doença renal. Mais adiante uma variação mais relevante na fase mais tardia, apesar da discreta variação da TFG, quase insignificante, a creatinina já se encontra com uma variação elevada na corrente sanguínea (ALEXANDRE, 2018).

Figura 3 – Relação entre a taxa de filtração glomerular (TFG) e a concentração plasmática de creatinina.



Fonte: LEFEBVRE; WATSON; HEIENE, 2015.

Na espécie felina sabe-se que animais acometidos por hipertireodismo, as concentrações de creatinina se apresentam diminuídas, em consequência do aumento da TFG associada com uma diminuição da massa muscular corpórea (WILLIAMS *et al.*, 2010) e nesses animais com hipertireodismo a função renal não pode ser avaliada de acordo com os valores da creatinina, podendo apresentar resultados falso negativo. Com isso para se ter o conhecimento fidedigno da função renal dos felinos com hipertireodismo é sugestivo realizar

um tratamento prévio da endocrinopatia (BOAG *et al.*, 2007); ou utilizar os valores de SDMA (HALL *et al.* 2015).

Além disso a creatinina pode se apresentar em concentrações alteradas devido sua especificidade diminuída em relação a presença de determinadas substâncias endógenas (bilirrubina, glicose, cetonas, proteínas, cadeis leves de imunoglobulinas) e exógenas (medicamentos: cefalosporinas) e com isso interferir nos ensaios de mensuração da creatinina (LEE; COLLIER; WHITE, 2017). Um medicamento que é bastante prescrito e pode levar o aumento das concentrações séricas de creatinina é o corticóide (prednisona), este atua acelerando o metabolismo muscular (ANDREEV ; KOOPMAN ; ARISZ, 1999).

Adicionalmente existem fatores importantes relacionados com a concentração de creatina sérica, esta pode-se encontrar aumentada devido uma elevada produção de massa muscular, em quadros de desidratação aparente (geralmente acima de 5%), um aumento da absorção intestinal de creatinina exógena, estando relacionada a creatina presente em carnes cruas e quando cozidas essa creatina é convertida em creatinina (LEFEBVRE; WATSON; HEIENE, 2015). É optável o animal em jejum para dosagem de creatinina. Sendo importante levar em consideração principalmente a dosagem de creatinina em animais que estão aparentemente doente, com sinais de desidratação aparente e caquéticos, com massa muscular baixa (LEFEBVRE; WATSON; HEIENE, 2015).

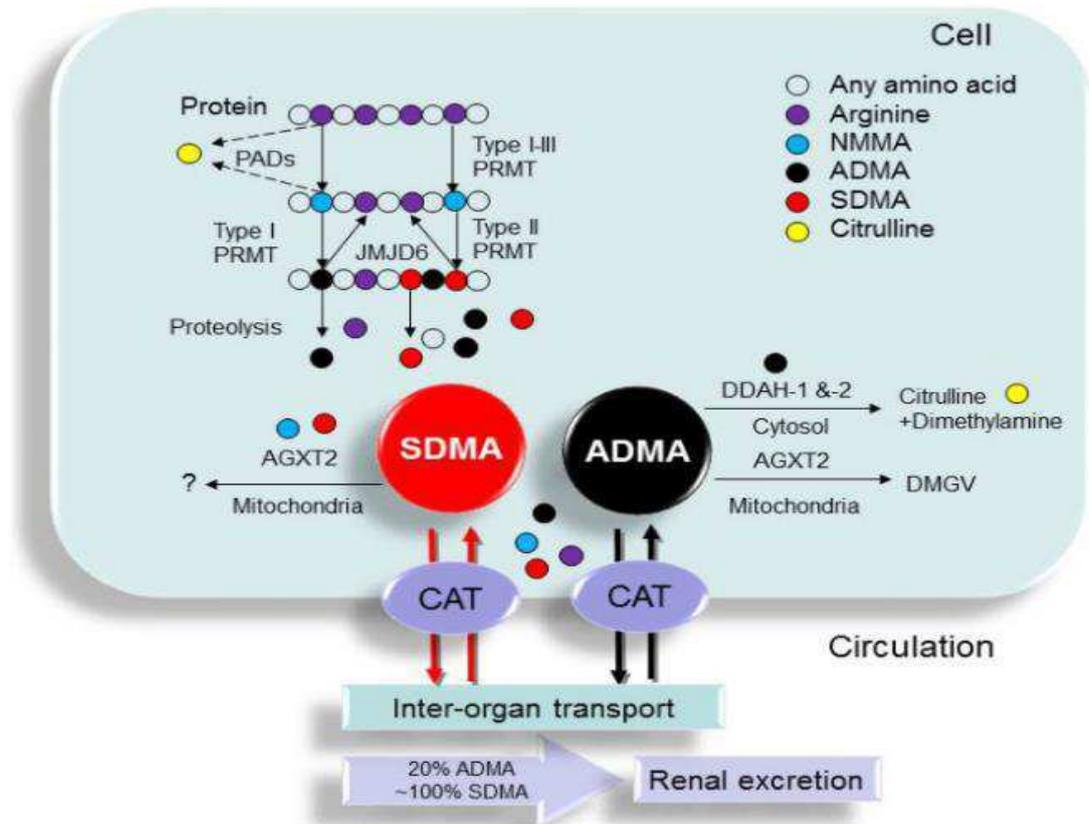
Quando a capacidade excretora renal é comprometida, a azotemia é presente. E isso pode está associado à lesão renal aguda reversível ou irreversível, com evolução variada, caso a lesão renal não seja identificada e corrigida, essa lesão tende a progredir, fibrosar e ser irrevesível, tornando uma uma lesão crônica (GOWAN, 2012).

Na DRC, qualquer que seja sua causa, como a TFG diminui de forma persistente, a consequência observada é um aumento permanente da concentração de creatinina no sangue, sendo observada em mais de uma análise bioquímica (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003).

A dimetilarginina simétrica (SDMA), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e monometilarginina (MMA) são moléculas derivadas da metilação intranuclear de L-arginina, realizado por enzimas e liberadas na circulação sanguínea após a proteólise (Figura 4) (BROWN, 2015b; HALL *et al.*, 2016a). Sendo um processo do metabolismo básico que ocorre em todas as células (HAAL *et al.*, 2014a). As enzimas proteína-arginina-metiltransferase (PRMTs) são as responsáveis pela metilação da arginina. Esse processo ocorre pós-tradução proteica (SCHWEDHELM; BOGER, 2011). As PRMTs são capazes de transferir a metila presente na S- adenosilmetionina para um nitrogênio da molécula de arginina

(BERFORD; RICHARD, 2005). Existe dois tipos de enzimas, a tipo I que participa da síntese da ADMA e a tipo II que atua na síntese da SDMA (SCHWEDHELM; BOGER, 2011).

Figura 4 – Esquema da síntese e metabolismo da dimetilarginina assimétrica



Fonte: TAIN; HSU, 2017.

As dimetilargininas foram descritas pela primeira vez em 1970, quando isoladas na urina humana. Tanto a SDMA, quanto a ADMA são aminoácidos não proteínogênicos tóxicos que nas últimas décadas foram encontrados em diversas doenças humanas (TAIN; HSU, 2017). De acordo com Vieira (2018) tanto a SDMA como os outros compostos nitrogenados podem ser depuradas a partir dos princípios dialíticos da hemodiálise intermitente. Porém a SDMA apresenta determinadas limitações, dentre elas a divergência entre os pesos moleculares dos compostos, e pelo seu volume de distribuição no corpo.

Vallance *et al.* (1992) e Boger (2004) relataram que a ADMA atua como um inibidor endógeno da formação do óxido nítrico (ON), sendo ainda um concorrente do substrato utilizado pela enzima óxido nítrico sintase (ONs), o aminoácido arginina. Sabe-se que a SDMA está envolvida também na inibição do ON, ela atua ao interferir o transporte de

arginina para as células, e com isso diminuindo de forma indireta a produção de ON (FLECK *et al.*, 2003).

O ON atua no processo de hipertensão arterial, disfunção imunológica e doença cardíaca, que pode agravar a DRC (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). No entanto a SDMA, juntamente com a ADMA estão envolvidas em estudos de doença cardiovasculares, entretanto a molécula de SDMA ganhou destaque e vem sendo utilizada como um biomarcador em doenças renais (NABITY *et al.*, 2015).

A ADMA também se encontra elevada em animais com disfunção renal, embora a SDMA se apresente com valores mais consideráveis. O aumento da ADMA pode ser justificado devido a lesão no parênquima renal, causando uma diminuição da atividade e da expressão da dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH), responsável pelo metabolismo da ADMA em citrulina e dimetilamina, e não por diminuição da TFG, como é visto nos casos do aumento da SDMA (SCHWEDHELM; BOGER, 2011; HAAL *et al.*, 2014a).

A eliminação da ADMA presente na circulação sanguínea é quase total por vias enzimáticas, aproximadamente 80%; e os outros 20% acontece por depuração renal, tornando-se um biomarcador com baixa sensibilidade para a função renal (YERRAMILI *et al.*, 2016), podendo ser uma das causas dessa baixa sensibilidade o fato da ADMA presente na corrente sanguínea estar unida às proteínas plasmáticas (SCHWEDHELM; BOGER, 2011).

A SDMA é excretada principalmente pela depuração renal, cerca de 90% (HALL *et al.*, 2016b). Mostrando uma estreita ligação com a TFG, se correlacionando bem com função renal (KIELSTEIN *et al.*, 2002; JEPSON *et al.*, 2008; YERRAMILI *et al.*, 2016). Retratando mais precisamente a TFG, sobre as influências não-renais, a SDMA possui menos fatores que altere sua concentração, quando comparado com a creatinina (NABITY *et al.*, 2015). A SDMA é um biomarcador para avaliação da TFG, e se encontra aumentada quando há, em média, perda de 40% da TFG, independentemente da causa subjacente (HALL *et al.*, 2014a)

Outra importância sobre a especificidade do SDMA é que a massa corporal magra não a afeta, sendo mais confiável ainda e podendo ser utilizado em animais com grande perda de peso e massa muscular, como em animais com hipotireoidismo (HALL *et al.*, 2015).

A SDMA é um aminoácido com carga positiva, de tamanho reduzido e com peso 202g/mol (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Sendo bastante parecido ao peso molecular da creatinina, que é de 113 g/mol (HOKAMP; NABITY, 2016; VIEIRA 2018). A passagem da SDMA é livre diante o processo de filtração glomerular (RELFORD;

ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Por isso é a molécula de escolha para ser biomarcador de lesão renal, por ser excretado pelos rins quase que exclusivamente (HALL *et al.*, 2016b).

O teste SDMA IDEXX[®] tem como vantagem proporcionar resultados rápidos, confiáveis e preciso para os Médicos Veterinários, através do analisador IDEXX Catalyst One[®] (BILBROUGH *et al.*, 2018).

As concentrações da SDMA obtidas através do teste IDEXX SDMA foram mais precisas, quando comparada com os resultados obtidos através do teste ELISA DDS SDMA, comparando com o método de referência de cromatografia líquida com espectrômetro de massa (LC-MS) (ERNST *et al.*, 2018).

A SDMA foi incluída provisoriamente como parte das diretrizes da IRIS, conforme modificado em 2015, para estadiamento de DRC precoce e avançada (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). O aumento da SDMA é possível em casos onde há perda de 25% da função renal, tornando SDMA mais confiável em casos de DRC, comparado com a creatinina que só se eleva quando há perda de aproximadamente 75% da função renal (HALL *et al.*, 2016b).

A IDEXX Laboratories lançou os resultados de um estudo usando o teste IDEXX SDMA[®] se referindo a viabilidade em aumentar o potencial do diagnóstico de doença renal 2,5 vezes mais em gatos, quando comparado a outros tipos de métodos (IDEXX, 2016).

A IRIS (2017) utilizou como referência os valores da SDMA, como sendo um biomarcador de lesão renal mais sensível em relação a creatinina. As concentrações com um aumento persistente da SDMA > 14 µg / dL sugere redução da função renal e pode ser uma razão para considerar um gato com valores de creatinina menor do 1,6 mg /dL, classificada no estágio I da DRC, no estágio II os pacientes com escore corporal baixo, e a SDMA apresentando valores ≥ 25 µg/dl pode indicar que o grau de disfunção renal foi subestimado, e sugere seguir as recomendações de tratamento listadas em IRIS para DRC estágio III para este paciente. E no estágio III os pacientes com escore corporal baixo, SDMA ≥ 45 µg/dL pode indicar que o grau de disfunção renal foi subestimado, e sugere seguir as recomendações de tratamento listadas em IRIS para DRC estágio IV para este paciente.

O sistema de estadiamento proposto pela IRIS não pode ser aplicado a pacientes com azotemia pré ou pós-renal e doenças renal aguda ou descompensada, ou também chamado de agutização da DRC (GRAUER, 2017).

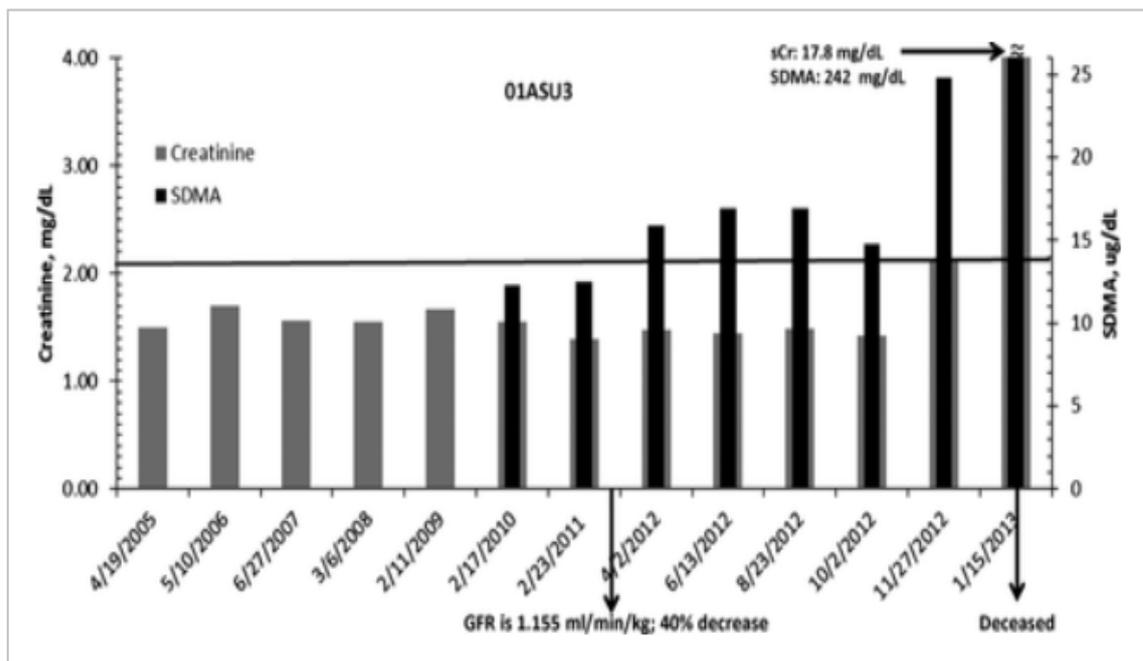
Os resultados do teste da SDMA são mais confiáveis para avaliação renal, devendo ser avaliados antes da creatinina sérica, porém para classificar a DRC e analisar a função renal, a taxa de concentração de creatinina é complementar à SDMA (IRIS, 2017). Quando o

resultado da SDMA se encontra aumentado, é sugestivo de diminuição da função renal, consequente de IRA ou DRC, ou até mesmo as duas. É fundamental que se faça uma pesquisa mais aprofundada para elucidar o quadro clínico em que o animal se encontra, e de acordo com o resultado da SDMA, indica-se seguir as recomendações propostas pelo algoritmo IDEXX SDMA[®] (Anexo 1) para o diagnóstico (IDEXX, 2017).

Hall *et al.*, (2014a) relataram em seu estudo uma correlação positiva ($r = 0,72$) presente nas concentrações séricas da SDMA e creatinina; também foi possível observar que a SDMA varia inversamente com a TFG ($r = - 0,79$), se mostrando aumentado em gatos à medida que a TFG decresce; confirmando assim que a SDMA é excretada quase por completa pelos rins e que pode ser utilizada como biomarcador de função renal.

Os autores ainda sugerem que gatos não azotêmicos com concentrações de SDMA > 14 $\mu\text{g} / \text{dL}$ provavelmente progridem para com DRC azotêmica. O estudo ainda evidenciou que as concentrações séricas de SDMA se mostraram aumentadas antes mesmo da detecção do aumento da concentração de creatinina sérica (Figura 5), em média 17 meses (com uma variação de 1,5 a 48 meses) (HALL *et al.*, 2014a).

Figura 5 – Concentrações séricas de creatinina (barras cinza) e dimetilarginina simétrica (SDMA; barras pretas) indicadas ao longo do tempo em felino, nascido em setembro de 2001, masculino e castrado.



Fonte: HALL *et al.*, (2014a).

A interpretação das concentrações séricas de SDMA juntamente com as concentrações séricas de creatinina, geralmente torna mais sensíveis o diagnóstico precoce e estadiamento da DRC (GRAUER, 2017). A partir dos resultados desses marcadores, faz-se uma avaliação completa dos rins, incluindo desde o histórico até o urinálise (IRIS, 2016).

O estadiamento da DRC visto na Tabela 1 é realizado logo após o seu diagnóstico, com intuito de determinar o tratamento adequado e a conduta do paciente. Inicialmente o estadiamento se baseia na concentração sérica de creatinina em jejum, em pelo menos dois momentos, quando o paciente se encontra em um quadro clínico estável (IRIS, 2017).

O uso da classificação proposto pela IRIS (2017) em quatro estágios de evolução distintos é visto como a melhor forma de controle e monitoramento da DRC.

Tabela 1 – Estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) baseado na concentração de creatinina sérica.

Estágio	Creatinina (mg/dl)	Comentários
Em risco	<1,6	A história sugere que o animal está em maior risco de desenvolver DRC no futuro, devido a uma série de fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área onde reside, ou idade avançada)
1	<1.6	Não-azotêmico. Com alguma outra anormalidade renal presente (alteração na DU, proteinúria, alteração na palpação dos rins, achados de imagem renal anormais e resultados anormais da biópsia renal)
2	1.6 – 2.8	Azotemia renal leve. Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes
3	2.9 – 5.0	Azotemia renal moderada. Muitos sinais extrarenais podem ser presente, mas a sua extensão e gravidade geralmente é variável. Se os sinais estão ausentes, o caso pode ser considerado como um estágio inicial 3, enquanto a presença de muitos ou sinais sistêmicos marcados pode justificar a classificação como fase final 3
4	>5.0	Azotemia elevada. Risco crescente de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicos

Fonte: Adaptado de IRIS, 2017.

A partir do estadiamento, então realizar o subestadiamento, com base em dois critérios distintos: a relação proteína-creatinina urinária (UP/C) demonstrado na Tabela 2, cujo objetivo

é identificar a proteinúria renal, sendo um importante fator de risco no surgimento e progressão da DRC, afetando o tempo de vida do animal. A outra variável utilizada para o subestadiamento é a pressão arterial sistólica (PAS), observado na Tabela 3, cujos pacientes são subestadiados, cuja classificação está relacionado com o grau de risco de danos em órgãos-alvo e se existe evidência de danos ou complicações de órgãos-alvo (IRIS, 2017).

Tabela 2 – Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) baseado na relação proteína-creatinina urinária (UP/C).

Valor (UP/C)	Sub estadiamento
<0,2	Não proteinúrico
0,2 -0,4	Proteinúrico limítrofe
>0,4	Proteinúrico

Fonte: Adaptado de IRIS, 2017.

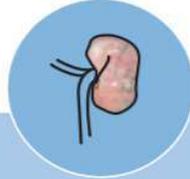
Tabela 3 – Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) baseado na Pressão Arterial Sistólica (PAS).

Pressão Arterial Sistólica (PAS) (mm/hg)	Classificação	Risco de lesão futura nos órgãos alvo
<140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Hipertenso limítrofe	Baixo
160-179	Hipertensão	Moderado
>180	Hipertensão grave	Elevado

Fonte: Adaptado de IRIS, 2017.

Atualmente a IRIS já preconiza as concentrações da SDMA no plasma sanguíneo ou soro, como um biomarcador mais sensível da função renal. Se a concentração sanguínea da SDMA é conhecida, pode-se seguir as modificações já realizadas nas diretrizes da IRIS, em relação ao estadiamento com base no SDMA (Figura 6), e classificá-lo. (IRIS, 2017).

Figura 6 – Tabela da classificação e estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) proposto pela International Renal Interest Society (IRIS) de acordo com as concentrações de creatinina sérica, e dimetilarginina simétrica (SDMA) e o subestadiamento com base na relação proteína- creatinina urinária (UP/C) e a pressão arterial sistólica (PAS).

					
		Stage 1 No azotemia	Stage 2 Mild	Stage 3 Moderate	Stage 4 Severe
Creatinine in mg/dL	Stage based on stable creatinine				
	Canine	<1.4	1.4–2.0	2.1–5.0	>5.0
	Feline	<1.6	1.6–2.8	2.9–5.0	>5.0
 SDMA in µg/dL		>14	>14	Moderately increased	Markedly increased
 Consider understaged based on creatinine			≥ 25	≥ 45	
UPC ratio		Nonproteinuric <0.2 Borderline proteinuric 0.2–0.5 Proteinuric >0.5			
Substage based on proteinuria	Canine	Nonproteinuric <0.2 Borderline proteinuric 0.2–0.5 Proteinuric >0.5			
	Feline	Nonproteinuric <0.2 Borderline proteinuric 0.2–0.4 Proteinuric >0.4			
Systolic blood pressure in mm Hg		Normotensive <150 Borderline hypertensive 150–159			
Substage based on blood pressure		Hypertensive 160–179 Severely hypertensive ≥180			

 SDMA = IDEXX SDMA™ Test
See iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

Fonte: IRIS, 2016.

2.2.5 Tratamento e prognóstico

Não existe uma terapia que possa curar a DRC, a menos em casos de transplante renal (PLOTNICK, 2007). A IRIS (2015) considera os aspectos clínicos nos determinados estágios da doença, porém a terapia é individualizada de acordo com o quadro clínico do animal e os achados no monitoramento laboratorial, sendo o tratamento uma forma de adaptação a cada paciente, correlacionando com o estágio da doença em que o animal se encontra, seguindo as recomendações do *guideline* de tratamento da IRIS (GRAUER, 2017).

Para Korman e White (2013) um problema resultante da DRC que exige atenção terapêutica é a infecção do trato urinário; e animais descompensados e em crises urêmicas a

diálise é indicada como forma terapêutica (CHEW; DiBARTOLA; SCHNCK, 2011). Sobre o transplante renal, este é um tratamento viável, porém dificultoso em relação aos custos e a dificuldade de hospitais veterinários especializada em realizar tal procedimento (SPARKES *et al.*, 2016).

Tabela 4 – Tabela de conduta terapêutica baseado no estágio International Renal Interest Society (IRIS) da Doença Renal Crônica (DRC).

Identificar e tratar a DRC	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4
Transtornos pré e pós renais	X	X	X	X
Processos de doença primária ou distúrbios complicantes	X	X	X	X
Hipertensão e proteinúria renal	X	X	X	X
Considerar tratamento de renoproteção				
Uso de Inibidor de ECA, BRA, CCA e monitorar a creatinina sérica ^a	X	X	X	X
Dieta renal e uso do calcitriol ^b		X	X	X
Reduzir o acúmulo de fósforo e monitorar a acidose metabólica ^c		X	X	X
Tratamento sintomático para melhorar a qualidade de vida			X	X
Abordar a anorexia e desnutrição calórica ^d			X	X
Avaliar a estabilidade/progressão da DRC	Cada 6*	Cada 3-6*	Cada 1-3*	Cada 1-2*

a Em pacientes que recebem drogas vasoativas para hipertensão e / ou proteinúria;

b Evite cálcio contendo ligantes de fosfato entérico ou monitore de perto a hipercalemia;

c Considere a adição de bicarbonato de sódio oral ou bicarbonato de potássio à terapia dietética renal;

d Considere os estimulantes do apetite, antieméticos e drogas bloqueadoras do ácido gástrico;

* Meses.

ECA = enzima conversora de angiotensina; BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina; CCA = antagonista do canal de cálcio.

Fonte: Adaptado de Grauer (2017).

Para um sucesso no tratamento da DRC o ideal é monitorar rigorosamente a condição clínica do paciente, e se preciso, sempre reajustar as doses terapêuticas, de acordo com a resposta do animal (ELLIOTT; WATSON, 2009).

Para Chew, Dibartola e Schenck (2011) o prognóstico dos animais com DRC é reservado, já que a doença tem caráter progressivo; existe alguns sinais persistentes que podem favorecer a um prognóstico mais desfavorável, tais como: perda de peso, proteinúria, hipertensão sistêmica, hiperfosfatemia, anemia arregenerativa, FGF 23 aumentado e outros; e isso geralmente varia de indivíduo para indivíduo. O que, geralmente, afeta o tempo e a

qualidade de vida dos animais. Pode ser informado ao tutor a partir do conhecimento sobre o estadiamento da IRIS, correlacionando em um declínio gradual no provável tempo de sobrevivência do animal a medida que aumente o estágio da DRC em que o animal se encontra (GRAUER, 2015).

O prognóstico vai depender principalmente do estágio da doença em que foi diagnosticada e iniciado o tratamento, os gatos diagnosticados com DRC nos estágios II e III têm expectativa de vida aproximadamente de um a três anos (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS E LOCAL DE ACOMPANHAMENTO

No estudo proposto foram incluídos oito gatos adultos selecionados à partir de determinados pré requisitos; o primeiro deles seria com relação à idade, onde esta deveria ser superior a cinco anos (felinos separados em grupos com idade entre cinco a sete anos, entre oito a dez anos e idade de 11 a 13 anos). E o outro requisito para seleção foi relativas as manifestações clínicas, cujos gatos não deveriam apresentar alterações relacionadas à doença renal no dia da consulta. Os animais selecionados foram acompanhados durante o atendimento na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), Campus de Patos, PB. Foi obtido, posteriormente, os registros referentes aos pacientes através da observação do caso atendido pelo Médico Veterinário residente do HVU-UFCG que em seguida foram descritos para subseqüentes interpretações.

3.2 COLETA DE DADOS E REGISTRO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

Foram observados os dados registrados na ficha clínica dos oito pacientes felinos adulto (5 ± 13 anos) e sem queixa principal de doença renal, dentre os quais eram quatro machos e quatro fêmeas, com peso variado ($2,9\pm 5$ kg). Durante o acompanhamento da consulta clínica na CMPA-HVU-UFCG foi possível coletar os dados da anamnese e do exame físico.

Os parâmetros fisiológicos avaliados no exame físico foram frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) através da auscultação com estetoscópio, e registrado em batimentos por minuto (bpm), e movimentos por minuto (mpm), respectivamente; E temperatura corpórea, a qual foi obtida através do uso do termômetro digital G-TECH[®] introduzindo-o no reto do animal em um ângulo de 45° ficando em contato com a mucosa retal, por um período de aproximadamente um minuto; o resultado obtido em graus Celsius (°C), de acordo como descrito por Feitosa (2014).

3.3 COLETA E ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS

Foi observado e acompanhado o método de coleta de sangue, através da venopunção periférica (veia cefálica, veia safena e/ou veia femoral) ou da venopunção central (veia jugular), realizado pelo(a) Médico(a) Veterinário(a) responsável pelo atendimento do animal.

Todas as amostras destinadas as análises foram identificadas contendo o número de registro do animal juntamente com a ficha clínica do paciente com informações relacionadas

ao animal e seu histórico, assinada pelo Médico Veterinário responsável pelo caso. Após a coleta da amostra contendo 2 mL sangue, continuamente foi acomodada em *ependorf*, sem uso de anticoagulante; e em seguida enviado o material para o Laboratório de Patologia Clínica (LPC), do HVU-UFCG. Como descrito por Weiser (2015) as amostras de sangue coletadas em tubos sem anticoagulante foram colocadas em repouso durante 15min a 30 min, para formação do coágulo, e logo em seguida centrifugadas, para obtenção do soro sanguíneo.

Após obtenção do soro sanguíneo, parte da amostra do soro foi utilizada para a dosagem da creatinina sérica e o restante logo em seguida, foram armazenadas em *ependorf* e congeladas a -20°C , por um período máximo de 3 meses para posterior análise da concentração da SDMA. A IDEXX (2019) informou que a SDMA é estável por anos em amostras de soro sanguíneo congeladas, que não são submetidas a ciclos de descongelamento.

3.4 ANÁLISE LABORATORIAL DAS AMOSTRAS

Foram utilizadas 0,5 mL da amostra de soro sanguíneo para análise da concentração de creatinina, realizado com kit comercial próprio no analisador automático Cobas C111 (Roche, Basel, Suíça) por meio de processo cinético, com registro em mg/dL. (Figura 7).

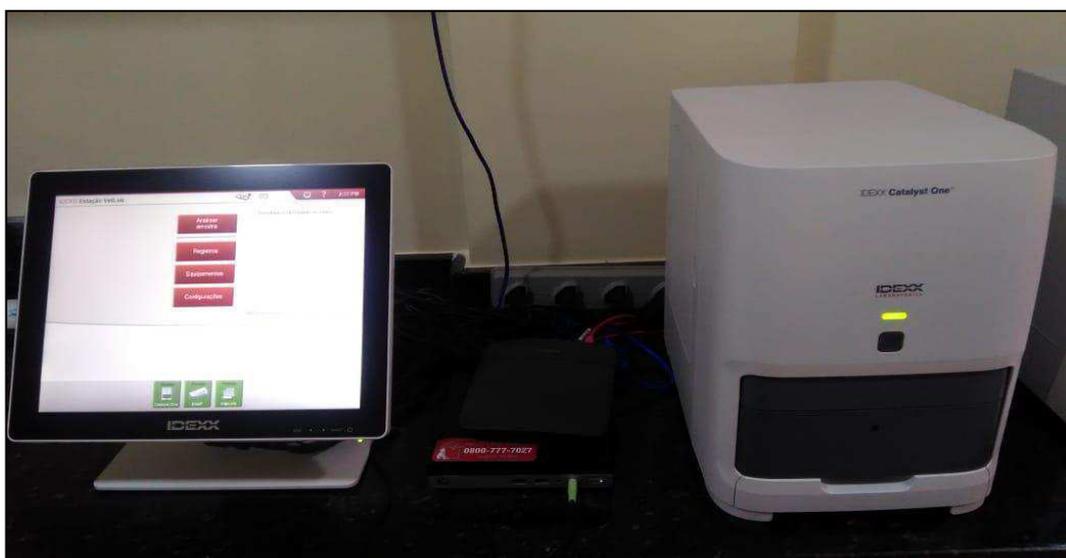
Figura 7 – Aparelho analisador automático Cobas C 111[®] utilizado para a dosagem de creatinina sérica.



Fonte: Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Universitário, Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa – (HVU-UFCG), 2019.

Para análise da SDMA, o material congelado 0,5 mL foi cuidadosamente acondicionado em caixa térmica e encaminhado para o Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do Centro Médico Veterinário Dr. Leonardo Torres, na cidade de Patos/PB. Através do analisador bioquímico Catalyst One realizou o teste IDEXX SDMA[®], com resultados em µg/dL (Figura 8).

Figura 8 – Aparelho analisador bioquímico Catalyst One utilizado para o teste IDEXX SDMA[®].



Fonte: Laboratório de Patologia Clínica do Centro Médico Veterinário Dr. Leonardo Torres, 2019.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

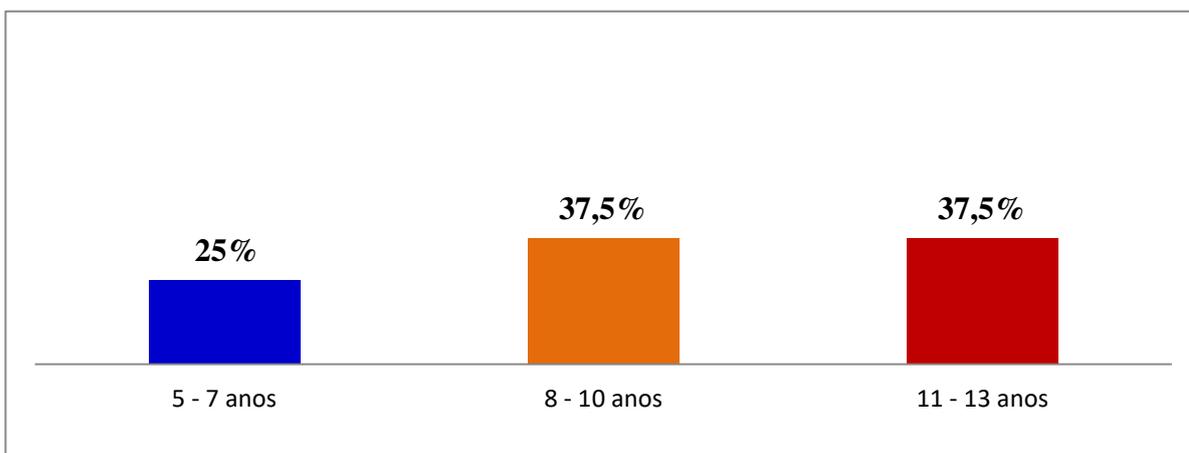
Foram registrados os valores obtidos da dosagem das concentrações séricas de creatinina e SDMA dos gatos presentes no estudo, e expressados através de tabelas e gráficos, seguidamente realizando a descrição dos registros de todos os dados juntamente com os valores das dosagens e correlacionando com a literatura consultada. Os dados obtidos foram analisados de forma descritiva.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os felinos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA) do Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG) foram acompanhadas no período de outubro de 2018 a junho de 2019, consistiram em quatro gatos do sexo masculino e quatro do sexo feminino; sendo possível observar no Gráfico 1 a distribuição por faixa etária dos animais, onde os mesmos, separados em grupos para o estudo, apresentavam idade entre cinco a sete anos (25%), entre oito a dez anos (37,5%) e idade de 11 a 13 anos (37,5%).

A escolha da espécie e a faixa etária dos animais deste estudo são justificadas, uma vez que, conforme está descrito na literatura por Lulich *et al.* (1992) a doença renal é afecção comum em gatos, e que, um a cada três animais desenvolve alguma condição de doença renal no decorrer da vida. Grauer (2016a) também relatou que a maior prevalência da Doença Renal Crônica (DRC) é na espécie felina, quando comparado aos cães, e cresce de acordo com a idade.

Gráfico 1 - Porcentagem de felinos distribuídos por faixa etária dos cinco aos treze anos de idade para avaliação de Doença Renal Crônica (DRC), atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.



Fonte: Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa – (HVU-UFCG), 2019.

À medida que os felinos envelhecem estes ficam mais propensos a desenvolver doenças renais, e a idade é considerada um fator de risco importante no desenvolvimento de distúrbios renais (IRIS, 2017). Os dados obtidos e utilizados pela IDEXX (2019) apontou que aproximadamente 26 % dos gatos apresentam SDMA elevados, e isso progride de acordo com o avanço da idade do animal, observando uma prevalência de 10 % nos gatos com idade de

um a cinco anos, 13 % em gatos com idade entre seis a nove anos, 17% em felinos com 10 a 11 anos de idade, 24% no animais de 12 a 13 anos de idade, e, em seguida, a prevalência aumenta para 33% nos gatos com 14 anos e 67% a partir de 18 anos de idade.

Há inúmeros estudos relacionados a determinação do diagnóstico precoce do comprometimento renal com o objetivo de instituir um tratamento no início do processo patológico, para assim, retardar a doença (NABITY *et al.*, 2015).

A escolha dos biomarcadores renais creatinina e a dimetilarginina simétrica (SDMA), com a finalidade de avaliar a função renal está apoiado com que Motta (2003) descreveu ao informar que a dosagem de determinadas substâncias nitrogenadas não-protéicas através de um perfil bioquímico é imprescindível para análise da função renal do paciente.

Na Tabela 5 estão demonstradas as características dos felinos selecionados no estudo, as quais consistiram em idade, peso e escore de condição corporal (ECC); bem como, os valores das concentrações séricas de creatinina e SDMA, para detecção ou não de DRC em gatos atendidos no HVU-UFCG.

Tabela 5 - Características relacionadas a idade, peso, escore de condição corporal (ECC); e valores da concentração sérica de creatinina e de dimetilarginina simétrica (SDMA), em gatos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.

ANIMAL	IDADE	PESO	ECC*	CREATININA	SDMA**
Felino 01	12 anos	2,9 kg	3 (1 a 9)	1,0 mg/dL	11µg/dL
Felino 02	7 anos	5,0 kg	7 (1 a 9)	0,6 mg/dL	7µg/dL
Felino 03	8 anos	2,5 kg	3 (1 a 9)	1,1 mg/dL	9µg/dL
Felino 04	8 anos	4,5 kg	6 (1 a 9)	1,2 mg/dL	6µg/dL
Felino 05	11 anos	4,8 kg	6 (1 a 9)	1,1 mg/dL	11µg/dL
Felino 06	5 anos	3,4 kg	5 (1 a 9)	1,9 mg/dL	19µg/dL
Felino 07	12 anos	4,1 kg	7 (1 a 9)	1,5 mg/dL	13µg/dL
Felino 08	10 anos	3,2 kg	4 (1 a 9)	1,5 mg/dL	9µg/dL

Fonte: Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa – (HVU-UFCG), 2019.; * Baldwin *et al.* (2010).**Laboratório de Patologia Clínica do Centro Médico Veterinário Dr. Leonardo Torres, 2019.

Conforme resultados observados na Tabela 5, os valores de creatinina obtidos no estudo foram entre 0,6 mg/dL a 1,9 mg/dL ressaltando-se, que, apenas um animal (felino 06),

dos oitos gatos avaliados apresentou valor superior aos de referência para a espécie, que, segundo a IRIS (2017) o limite considerável é de até 1,6 mg/dL.

O felino 06 cujo valor registrado do referido biomarcador é de 1,9 mg/dL era jovem, idade de cinco anos e tinha bom ECC, com peso (kg) normal em condição fisiológica; e, segundo a tutora, o animal não apresentava nenhuma manifestação clínica sugestiva de DRC. Além disso, o animal se encontrava hidratado no dia da consulta. Então, mesmo não se observando perda de massa muscular, infere-se, que, naquele momento de avaliação, a elevada concentração de creatinina poderia ser indício de lesão renal ou uma resposta individual (por qualquer outro fator que eleve sua concentração) se comparado aos outros gatos do estudo, uma vez que, os demais apresentaram valores normais de creatinina. O que se observou por exemplo no felino 07, que mesmo com idade de 12 anos este apresentou resultado de 1,5 mg/dL, valor limite de referência para a espécie, porém, a idade avançada pode justificar o valor registrado.

Ressaltando-se, especificamente, sobre registros dos biomarcadores avaliados no felino 06, ao se realizar, posteriormente, o teste SDMA IDEXX[®], este apresentou o mais elevado valor (19µg/dL) obtido no referido trabalho. Sugerindo, que, por ser um biomarcador mais sensível e específico quando comparado com a creatinina, o paciente poderia, realmente estar expressando lesão renal precocemente, além do que, os valores obtidos pelo referido teste não se alteram com as influências extra renais, e pode ser usado para identificar uma lesão renal que venha a progredir para um quadro de DRC; ou não, sendo somente uma lesão renal aguda, ativa e reversível conforme descrito por Nabity *et al.* (2015).

Foram estabelecidos seguindo as diretrizes do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), valores normais <14µg/dL para SDMA em cães e gatos adultos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Hall *et al.* (2014a) demonstraram em seu trabalho que a mediana (variação) das medidas da TFG em gatos geriátricos saudáveis foi de 1,94 ml/min/kg (1,34 ml/min/kg - 3,94 ml/min/kg) e que todos os gatos com TFG <1,36 ml/min/kg correspondem a um decréscimo maior que 30% da mediana na TFG, no qual foram considerados portadores da DRC, corroborando com Braff *et al.* (2014), no qual descreveram que os valores da SDMA são mais elevados em animais com TFG menor que 1 ml/min/kg,

Nos estudos de Hall *et al.* (2016b) estes detectaram que, em determinadas avaliações em felinos, a SDMA já se encontra elevada com perda de apenas 25% da função renal, e que essa identificação precoce é relevante para identificar e retardar a progressão da DRC. O resultado do teste da SDMA do felino 06 revelou que, este, provavelmente, poderia ter grau

de comprometimento renal, porém, um novo teste seria realizado posteriormente para confirmação ou não da possível DRC.

É sugerido para definitiva confirmação da DRC, conforme descrito no Algoritmo da IDEXX SDMA[®] (Anexo 1) para valores entre 15µg/dL e 19µg/dL da SDMA, a realização do sumário de urina, para pesquisar outras evidências, entre elas, a densidade urinária (DU) <1.035, que venha a sugerir doença renal, e no caso do felino 06 foi realizado a urinálise, o resultado foi DU:1.030. É indicado seguir as etapas de investigação, manejo e monitoração (IMM) dos resultados da SDMA, e assim, determinar se há possibilidade de DRC e como se deve proceder; ou se o aumento dos valores significa apenas uma lesão aguda, diagnóstico, este, sugestivo nos trabalhos do referido laboratório, uma vez que, os valores da SDMA, posteriormente realizados após duas a quatro semanas, apresentaram valores dentro da normalidade para a espécie.

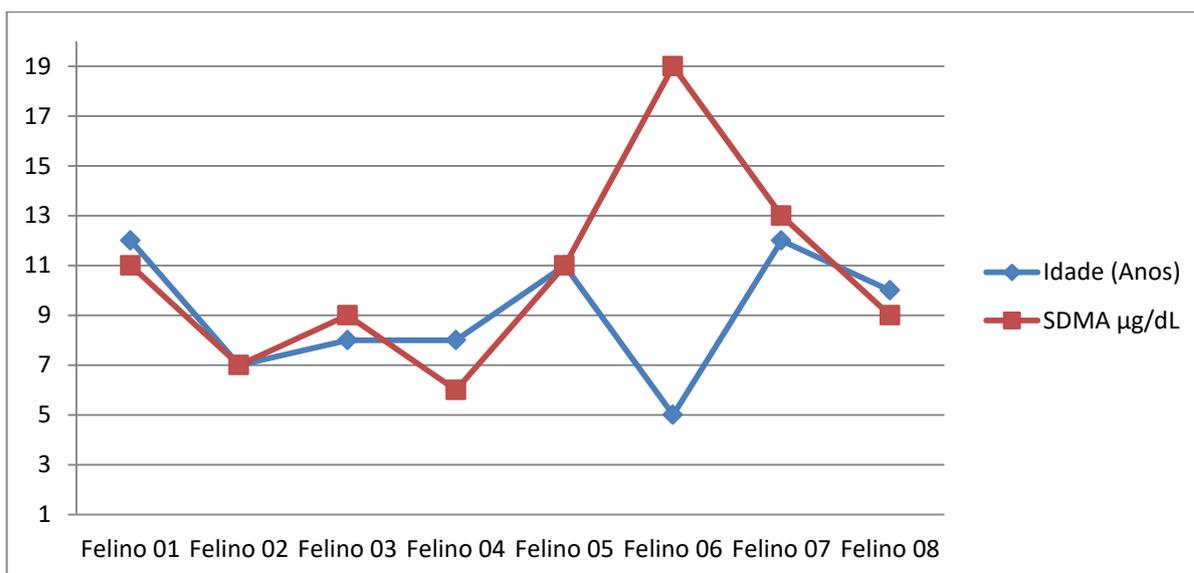
Conforme as recomendações supracitadas da IDEXX, após três semanas orientou a tutora sobre o retorno do felino 06 para nova análise do paciente e realização de um novo teste de função renal para se obter valores séricos da creatinina e SDMA. Os resultados obtidos foram, respectivamente, 1,4 mg/dL e 11µg/dL; resultados, estes, dentro dos limites de normalidade para felinos (GRAUER, 2016a; IDEXX, 2017; IRIS, 2017). O que resultou em confirmação de lesão renal aguda ao observar que, depois de um período de três semanas, os valores dos biomarcadores se normalizaram, concluindo ser uma lesão renal aguda existente no momento da primeira coleta do material biológico. Nos estudos realizados por Dahlem *et al.* (2017) em cães, não se observou diferenças significativas entre os valores da SDMA em cães com lesão renal aguda e em cães com DRC, já que tanto na lesão renal aguda quanto na DRC é observado uma redução na TFG.

Após a repetição do teste da SDMA e caso obtenha uma diminuição com variação entre 15% a 20% no valor da concentração, isso pode significar uma variabilidade biológica inerente à função renal, sendo possível de se observar na concentração da creatinina sérica também (NABITY *et al.* 2015). Entretanto, no caso supracitado a variação observada foi maior do que a alteração considerada normal, conforme descrito na literatura consultada.

Ao correlacionar a idade dos gatos aos valores de SDMA, conforme é possível observar no Gráfico 2, observou-se uma correlação entre as duas variáveis. Ressaltando-se que, o fator idade, é de risco para o surgimento e progressão da DRC. Sinalizando ser essa uma das possíveis justificativas do aumento da SDMA nos animais mais seniores do estudo. Fazendo-se exceção o felino 06, discutido anteriormente, no qual a idade não foi considerada

um fator determinante para o surgimento da lesão renal aguda, como é visualizada na curva de linha, no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Relação entre a idade e a concentração sérica de dimetilarginina simétrica (SDMA) para diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) nos felinos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.



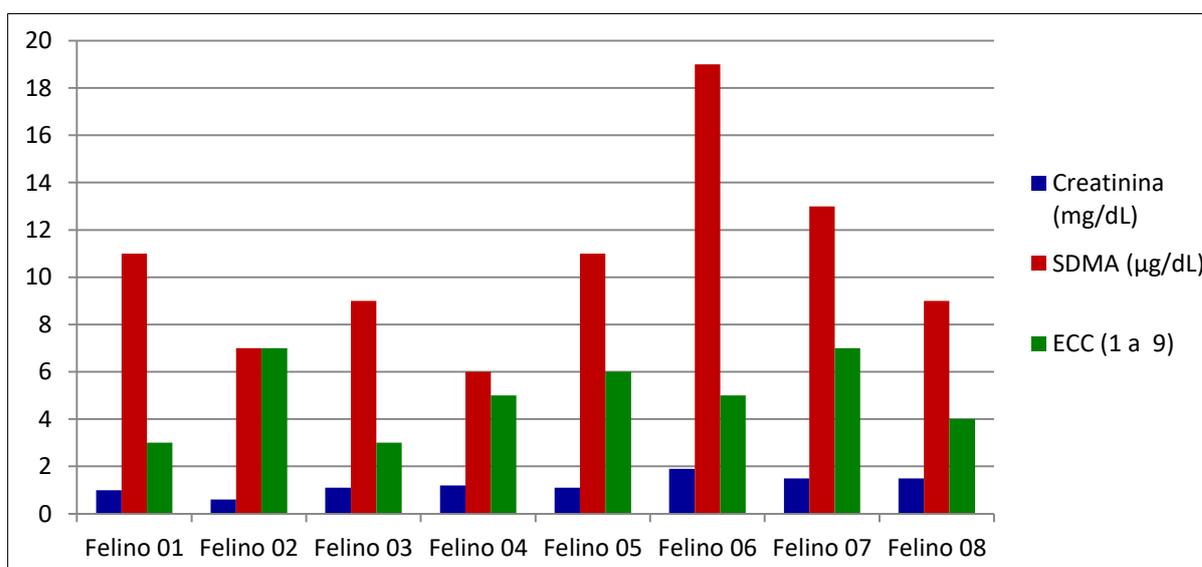
Fonte: Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa – (HVU-UFCG), 2019; Laboratório de Patologia Clínica do Centro Médico Veterinário Dr. Leonardo Torres, 2019.

Nos casos dos animais acometidos por uma lesão renal aguda ou até mesmo uma IRA, no qual não há uma predisposição relacionada com a idade avançada, observa-se um quadro de azotemia, sinal este evidente no felino 06. As análises de prova de função renal no animal auxiliaram no diagnóstico da lesão renal, e que, posteriormente reverteu o quadro clínico. Conforme Alge e Arthur (2015) relataram que após uma lesão renal, o que se pode acontecer é uma recuperação total da função dos rins, ou até mesma uma recuperação incompleta, que resultaria em DRC; e em casos de DRC preexistente, poderia haver uma exarcebação, acelerando a progressão da doença (VENKATACHALAM *et al.*, 2010). Devido as possíveis consequências de uma lesão renal, orientou-se, rotineiramente, a cada três meses, a submissão do gato 06 a reavaliações médica veterinária, para avaliar a função renal, e verificar se há risco de progressão da doença (GRAUER, 2016a).

No Gráfico 3 ao correlacionar os valores séricos de creatinina, da SDMA e ECC nos felinos, observou-se que a concentração da SDMA foi uma variável que não sofreu

interferência da massa muscular, o que está de acordo com trabalhos descritos por Hall *et al.* (2015). Os referidos autores afirmaram que a especificidade da SDMA não é afetada pela massa corpórea muscular.

Gráfico 3 - Relação entre creatinina, dimetilarginina simétrica (SDMA) e escore de condição corporal (ECC) para diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) em gatos atendidos na Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA), do Hospital Veterinário Universitário, da Universidade Federal de Campina Grande (HVU-UFCG), em Patos-PB, no período de outubro de 2018 a junho de 2019.



Fonte: Hospital Veterinário Universitário Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa – (HVU-UFCG), 2019; Laboratório de Patologia Clínica do Centro Médico Veterinário Dr. Leonardo Torres, 2019.

O felino 01 (Gráfico 3), o qual tinha a idade de 12 anos e ECC 3, de acordo com Baldwin *et al.* (2010) que descreveram uma escala de escore de condição corporal variando de 1 a 9; este felino obteve um valor da SDMA (11 µg/dL) que se mostrou relativamente aumentado, possivelmente sendo mais confiável, e fidedigno em relação à creatinina que apresentou valores mais baixos, possivelmente subestimados devido a diminuição da massa muscular (HALL *et al.*, 2017)

Um cenário considerável a se discutir no Gráfico 3 é a relação entre o felino 03 e o felino 04, ambos com idade de 8 anos, cujos valores da creatinina sérica 1,1 mg/dL e 1,2 mg/dL, respectivamente; e da SDMA foi de 9µg/dL e 6µg/dL, respectivamente. Com relação ao ECC, o felino 03 apresentou escore de 3 (1 a 9) e o felino 04 escore 5 (1 a 9). Uma vez que o animal 03 apresentava ECC 3, supõe-se, então que o valor de creatinina (1,1 mg/dL) possa estar subestimado devido ao seu estado de subnutrição. No felino 04, de acordo com o resultado da SDMA (6µg/dL), esta mostrou-se mais confiável em relação à creatinina no que

tange a avaliação da função renal, pois, mesmo com bom ECC o animal apresentou valor de creatinina relativamente elevado (1,2 mg/dL) mesmo estando dentro dos limites de referência para a espécie (IRIS, 2017); porém existia fatores extra renais que poderiam justificar esse valor relativamente aumentado; o fato de que não foi respeitado o jejum alimentar para realização do exame laboratorial.

Em comparação ao resultado da SDMA dos felinos 03 e 04, apesar de possuírem a mesma idade (8 anos), o animal 03 (com menor ECC e maior valor da SDMA) quando comparado com o animal 04 (com ECC ideal e menor valor da SDMA), demonstrou o que foi confirmado por Hall *et al.* (2015) que, mesmo em animais mais magros com massa muscular diminuída a SDMA pode se revelar aumentada, refletindo somente a TFG.

Em um estudo realizado por Hall *et al.* (2014b) na espécie felina, foi possível analisar e correlacionar a massa muscular com os níveis de creatinina e da SDMA. Foi determinado a TFG nos animais do estudo e a composição da massa corporal do animal, no qual determinou a massa total, massa gorda e massa muscular magra. O resultado obtido demonstrou que a medida que os animais envelhecem a massa muscular magra e a TFG decrescem, e a creatinina nesses casos também diminuiu, o que significa que os níveis de creatinina foram alterados de forma errada, revelando que este biomarcador é afetado pela diminuição da massa muscular magra. Confrontando com os níveis da SDMA, que aumentou, refletindo em uma análise verdadeira função renal, sem ser afetada por alterações na massa muscular.

Na espécie felina observa-se na clínica médica, que o hipertireoidismo e a DRC são comorbidades que geralmente acometem animais com idade avançada, sendo a caquexia uma das manifestações clínicas mais observadas, condição essa que pode subestimar o valor da creatinina, conforme descrito por Hall *et al.* (2015). Além disso, o hipertireoidismo é uma doença hormonal que pode mascarar a avaliação laboratorial da funcionalidade renal, tendo em vista que esta modifica a taxa de filtração glomerular (TGF), aumentando-a, e, nessa condição, as concentrações de creatinina sérica se apresentam diminuídas, devido fatores relacionados à endocrinopatia (BOAG *et al.* 2007). Nesses casos, não se deve avaliar a função renal a partir da concentração sérica de creatinina, e o ideal é o uso do teste da SDMA para se ter uma avaliação renal com resultados mais autênticos, fundamentando, assim, a utilização da SDMA em animais idosos, mesmo com a creatinina apresentando valores abaixo do normal e com ECC baixo. Os valores da SDMA parecem não sofrer alterações significativas em decorrência da hiperfiltração observada nos animais com hipertireoidismo (IDEXX, 2019)

Os valores registrados para o felino 07 apresentaram concentrações de creatinina sérica de 1,5 mg/dL e 13 µg/dL da SDMA. Diante do estadiamento da DRC proposto pela

IRIS (2017), utilizando apenas o valor de creatinina sérica, pressupõe-se que o referido animal estaria classificado no estágio I da DRC, uma vez que, em consulta realizada anteriormente este felino já havia apresentado um quadro de azotemia. Para confirmar grau I da doença seria, então, necessário indicar a realização de outros exames complementares, dentre eles, o sumário de urina, por exemplo; e se confirmado o diagnóstico, seguidamente realizar o subestadiamento com base na relação proteína/creatinina urinária (UP/C) e na pressão arterial sistólica (PAS) conforme a IRIS (2017) e, assim, classificar corretamente o estadiamento. Para tanto, indicou-se e realizou-se o teste da SDMA para identificação e confirmação de DRC, já que a IRIS utiliza os valores da SDMA para diagnóstico e estadiamento avançado da doença. O resultado da SDMA no referido felino se mostrou elevado (13 μ g/dL) mesmo estando dentro da faixa de referência para a espécie (IRIS, 2017). Um caso que, conforme literatura consultada, o animal deve ser monitorado rotineiramente para evitar a progressão da lesão renal conforme descrito por Grauer (2016a).

No entanto, a partir dos registros obtidos da creatinina e da SDMA séricas no felino 07, não se pôde confirmar o estadiamento da DRC com base nos valores da SDMA conforme foi proposto pela IRIS (2017), pois a concentração da SDMA se encontrou de acordo com o valor referenciado como normal para gatos.

Hall *et al.* (2016a) relataram em seu estudo que gatos com doença renal não azotêmicos e diagnosticados com DRC precocemente e alimentados com alimento adequado (alimento do teste) para promover o envelhecimento saudável foram mais propensos a ter a função renal estável, observado através dos valores da SDMA, quando comparados com felinos alimentados de acordo com escolha do tutor, esse animais foram mais tendentes a doença renal progressiva.

No felino 07 o aumento da concentração de creatinina sérica pode ser sugestivo de outras causas não renais, entre eles, ausência do jejum alimentar, ou até mesmo conforme Hendy-Willson e Pressler (2011) afirmaram que esse aumento pode ser um falso positivo, e isso pode ocorrer em alguns tipos de ensaios laboratorial. E nesse caso é indicado a reavaliação do paciente com intuito de monitorar periodicamente, a condição física e os valores de creatinina e da SDMA.

O estudo de Hall *et al.* (2014a) mencionado na revisão nos remete ainda que os resultados observados pelos pesquisadores nenhum gato com concentrações de creatinina sérica acima do intervalo de referência normal para o estudo (>2,1 mg/dL) apresentou concentrações séricas normais de SDMA (<14 μ g/dL), corroborando com os achados do presente estudo, no qual se observou que, valores de creatinina sérica acima do valor normal

de 1,6 mg/dL, demonstrava, concomitantemente, valores da SDMA também acima do normal para felinos ($>14 \mu\text{g/dL}$). Ressalta-se que animal com valor de creatinina próximo ao limite também demonstrou registros da SDMA muito próximo do limite de referência para os felinos.

5 CONCLUSÃO

Considera-se que o uso de biomarcadores é uma boa ferramenta para analisar a função renal, e estes, revelaram ser eficientes ao expressar indícios de lesão renal em animais assintomáticos.

A aplicação do uso concomitante da creatinina e da dimetilarginina simétrica (SDMA) se mostram eficientes, quando comparadas à análise isolada de uma única variável, para diagnosticar precocemente uma lesão renal.

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M. J.; LABATO M. A. **Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment.** Clin Tech Small Anim Pract, v. 20, n. 1, p. 23-30. fev.2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096286704001008?via%3Dihub#fig1>. Acesso em: 06 fev. 2019.
- ALEXANDRE, J. F. **Dimetilarginina simétrica como biomarcador para diagnóstico precoce de doença renal crônica em gatos.** 2018. 72p. Tese de Mestrado-Faculdade de Medicina Veterinária-Universidade de Lisboa, Lisboa, 20018.
- ALGE, J. L.; ARTHUR, J. M. **Biomarcadores da AKI: uma revisão da relevância mecanicista e potenciais implicações terapêuticas.** Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 10, p. 147-155. 2015
- ANDREEV, E.; KOOPMAN, M.; ARISZ, L. **A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible?** Journal Internal Medicine, v. 246, p.247-252. 1999.
- BALDWIN, K. *et al.* **AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and Cats.** Journal of the American Animal Hospital Association, v. 46, p. 285-296, 2010.
- BERFORD, M. T.; RICHARD, S. **Arginine methylation: an emerging regulator of protein function.** Molecular cell, v. 18, n. 2. p. 263-272. abr. 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276505012475>. Acesso em: 15 jun. 2019.
- BILBROUGH, G. *et al.* **IDEXX Catalyst SDMA Test for in-house measurement of SDMA concentration in serum from dogs and cats.** 2018. Disponível em: <https://ca.idexx.com/files/catalyst-sdma-white-paper.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2019.
- BOAG, A. K. *et al.* **Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine.** Veterinary Record, v. 161, p. 711-715, 2007.
- BOGER, R. H. **Assimetric dimetilarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular riskfactor.**The Journal of Nutrition, v. 134, n. 10, p.2842-2847, out-2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/134/10/2842S/4688552> . Acesso em: 01 jun. 2019.
- BRAFF, J. *et al.* **Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats.** Journal of veterinary internal medicine, v. 28, n.6, p.1669-1701, nov.-dez. 2014.
- BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON A. D. J. **Creatinine in the dog: A review.** Veterinary Clinical Pathology, Baton Rouge, v. 32, n. 4, p. 162-179, 2003.
- BROWN, S. A. **Renal dysfunction in small animals.** The MSD Veterinary Manual, 2013. Disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/urinary-system/noninfectious-diseases-of-theurinary-system-in-small-animals/renal-dysfunction-in-small-animals>. Acesso em: 07 fev. 2019.
- BROWN, S. A. Chronic kidney disease: An update. *In:* LITTLE, S. E. **August’s Consultations in Feline Internal Medicine.** St Louis, MO: Elsevier Saunders. 2015a. v. 7, p. 457-466.
- BROWN, S. A. **Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs.** INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS), 2015b. Disponível em:

http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-symmetric-dimethylarginine-pdf_220116-final.pdf. Acesso em: 07 fev. 2019.

CARVALHO, M. B. Semiologia do Sistema Urinário. *In*: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 10, p. 351-366.

CARVALHO, M. B. Insuficiência Renal Aguda. *In*: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2v. cap. 158, p. 1364-1393.

CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Chronic kidney failure. *In*: CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011. cap 5, p. 145-196.

CRIVELLENTI, L.Z. Nefrologia e Urologia. *In*: CRIVELLENTI, L. Z. CRIVELLENTI-BORIN, S. **Casos de rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 436.

DAHLEM, D. P. *et al.* **Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease**. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 31, n. 3, p.799-804. maio-jun. 2017.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do trato urinário. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 629.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. Tradução: Renata Scavona de Oliveira et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 174-184.

ELLENPORT, C. R. Aparelho urogenital do carnívoro. *In*: GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. Cap 53, p.1481-1493.

ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. Chronic kidney disease: Staging and management. *In*: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D.C. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. St. Louis, MO: Saunders Elsevier. 2009. p. 883-892.

ERNST, R. *et al.* **Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum**. *Plos one*, v. 13, n. 10, out. 2018.

FEITOSA, F. L. F. Exame Físico Geral ou de Rotina. *In*: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 4, p. 51-67.

FETTMAN, M. J.; REBAR, A. Avaliação Laboratorial da Função Renal. *In*: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. Tradução: José Jurandir Fagliari; Diogo Scuta Fagliari. São Paulo: Roca, 2006. cap. 21, p. 285-310.

FLECK, C. *et al.* **Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases**. *Clinica Chimica Acta*, v. 336, n. 1-2, p.1-12, out. 2003.

GANS, J. H.; MERCER, P. F. Rins. *In*: SWENSON, M. J. **Dukes Fisiologia dos animais domésticos**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. Cap 34, p. 445-468.

GRAUER, G. F. Distúrbios do sistema urinário. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010. p. 609-696.

GRAUER, G. F. **Feline chronic kidney disease**. Today's Veterinary Practice, v.5, n. 2, p. 36-41, mar.-abr. 2015.

GRAUER, G. F. **Early diagnosis of chronic kidney disease in dog e cat: use of serum creatinine e symmetric dymethylarginine**. Today's veterinary practice, mar.-abr, 2016a. Disponível em: https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/05/2016-0304_Early-Diagnosis-CKD.pdf . Acesso em: 10 jan. 2019.

GRAUER, G. F. **Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria (revised 2016)**. INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS), 2016b. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GRAUER, G. F. **Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs & cats: International renal interest society recommendations**. Today's Veterinary Practice, v.7, n.1, p. 40-53, jan-fev, 2017.

GREENE, J.P. *et al.* **Risk factos associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals**. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 244, n. 3, p. 320-327, 2014.

GOLDSTEIN, R. E. **Feline chronic renal failure – Why do urinalysis?** Proceedings of North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, p. 532-533, 2005. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/215.pdf?LA=1>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GOWAN, R. A. *et al.* **A retrospective analysis of the effects of meloxican on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease**. Journal of feline Medicine and Surgery, v. 14, n. 12, p. 876-881, 2012.

HALL, J. A. *et al.* **Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 28, n. 28, p. 1676-1683, nov.-dez. 2014a.

HALL, J. A. *et al.* **Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and mediumchain triglycerides**. Veterinary Journal, v. 202, n. 3, p. 588-596, dez. 2014b.

HALL, J. A. *et al.* **Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 29, n. 3, p. 808-814, maio-jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895404/pdf/JVIM-29-808.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2017.

HALL, J. A. *et al.* **Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Cats**. Plos one, p.1-14. abr. 2016a.

HALL, J. A. *et al.* **Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 30, n. 3, p.794-802, maio 2016b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913574/pdf/JVIM-30-794.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2017.

HALL, J.A. *et al.* **Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones**. Plos one, p.1-11. abr. 2017. Disponível em :

<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0174854&type=printable>
Acesso: 10 maio 2019

HENDY-WILLSON, V. E; PRESSLER, B. M. **An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats.** The veterinary journal, v. 188, n. 2, p.156-165, maio. 2011.

HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. **Renal biomarkers in domestic species.** Veterinary Clinical Pathology, v. 45, n. 1, p. 28-56, fev. 2016. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vcp.12333>. Acesso em: 15 maio 2019.

IDEXX. **SDMA impacts how veterinarians diagnose and manage kidney disease in dogs and cats.** 2016. Disponível em: <https://www.idexx.com.br/files/sdma-data-white-paper.pdf>. Acesso: 09 Jun. 2019.

IDEXX. **O Algoritmo do Teste IDEXX SDMA®.** 2017. Disponível em:
<https://www.idexx.com.br/pt-br/veterinary/reference-laboratories/sdma/interpreting-your-sdma-results/>. Acesso: 09 Jun. 2019.

IDEXX. **Perguntas frequentes sobre SDMA.** 2019. Disponível em: <https://www.idexx.com.br/pt-br/veterinary/reference-laboratories/sdma/sdma-faqs/>. Acesso em 05 jun. 2019.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). **Treatment Recommendations for CKD in Cats (2015).** 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/002-5559-001-iris-website-treatment-recommendation-pdfs-cats_070116-final.pdf. Acesso em 10 jan. 2019.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). **Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dog and Cats.** 2016. Disponível em: <https://ca.idexx.com/files/iris-booklet-guidelines-ca-en.pdf>. Acesso em 2 fev. 2019.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). **IRIS Staging of CKD (modified 2017).** 2017. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf. Acesso em 2 fev. 2019.

JEPSON, R. E. **Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 46, p.1015- 1048, 2016.

JEPSON, R. E. *et al.* **Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric, dimethylarginine, L-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 22, n. 2, p. 317-324, mar-abr. 2008.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. *In:* JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 19, p. 367-384.

KIELSTEIN, J. T.; *et al.* **Marked Increase of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Incipient Primary Chronic Renal Disease.** Journal of the American Society of Nephrology, v. 13, p. 170-173. 2002.

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. Doença Renal Crônica. *In:* JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2v. cap. 159. p. 1394-1409.

KÖNIG, H. E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H. G. Órgãos Urinários. *In:* KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido.** Tradução: Régis Pizzato. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 9, p. 411-425.

KORMAN, R.; WHITE, J. **Feline CKD: Current therapies – what is achievable?** Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, p. 29-44, 2013.

LAZARETTI, P. *et al.* **Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec, n. 58, p. 489-494, 2006.

LEE, E.; COLLIER, C. P.; WHITE, C. A. **Variabilidade Interlaboratorial na Medição da Creatinina Plasmática e a Relação com Taxa Estimada de Filtração Glomerular e Diagnóstico de Doença Renal Crônica.** Clin J Am Soc Nephrol, v. 12, n. 1, p. 29-37, jan. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220660>. Acesso em: 3 maio 2019.

LEFEBVRE, H. P., WATSON, A. D. J., HEIENE, R. **Interpreting blood creatinine concentration in dogs.** INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS), 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/creatinine_dogs.html. Acesso em: 10 jan. 2019.

LULICH, J. P. *et al.* **Feline renal failure: questions, answers, questions.** Compend Contin Educ Pract Vet, v. 14, n. 2, p. 127-153, 1992.

MICHELIN, A. F. *et al.* **Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib.** Revista Científica de Medicina, Campinas, v. 15, n. 4, p. 321-332, 2006.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações.** 4 ed. Porto Alegre: Médica Missau. v. 15, 2003. p. 237-240.

MOYES, C. D.; SCHULTE, P. M. **Princípios de FISILOGIA ANIMAL.** Tradução: Adriane Belló Klein et al. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 10, p. 470-525.

NABITY, M. B. *et al.* **Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 29, n. 4, p.1036-1044, jun. 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12835/epdf>. Acesso em: 2 dez. 2017.

PAEPE, D.; DAMINET, S. **Diagnosis, staging and screening – what is recommended?** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.15, p. 15-27, set. 2013.

PRATES, A. B. *et al.* **Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 29, n. 1, p. 48-55, 2007.

PLOTNICK, A. **Feline chronic renal failure: Long-term medical management.** Compendium: Continuing Education for Veterinarians, v. 29, n. 6, p. 346-350, jun. 2007.

POLZIN, D. J. *et al.* **Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?** Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 2, n. 2, p. 75-82, jun. 2000.

POLZIN, D. J. *et al.* Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna: doenças do cão e gato.** Tradução: Adriana de Souza Coutinho et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Cap.169, p.1721-1750.

REECE, W. O. Filtração Glomerular e Transporte Tubular. In: REECE, W. O.; DUKES, H. H. **Fisiologia dos Animais Domésticos.** Tradução: Carlos Henrique Cosendey; Patricia Lydie Voeux.13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 16, p. 161-167.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. **Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals.** Veterinary Clinics of North

America: Small Animal Practice, v. 46, i. 6, p. 941-960, nov. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561616300468>. Acesso em: 2 dez. 2017.

REYNOLDS, B. S.; LEFEBVRE, H. P. **Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know?** Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, p. 3-14, set. 2013.

ROSS, S. J.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Clinical progression of early chronic renal failure and implications for management. *In*: John R. August. **The cat**. 1 ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2006. Cap. 42, p. 389-398.

ROURA, X. **Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease**. INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). 2016. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html. Acesso em: 07 fev. 2019.

SCHERK, M. Trato urinário superior. *In*: LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. Tradução: Roxane Gomes dos Santos Jacobson, Idilia Vanzellotti. Rio de Janeiro: Roca, 2015. P. 1378-1396.

SCHWEDHELM, E.; BÖGER, R. **The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease**. Nature Reviews – Nephrology. v. 7, i. 5, p.275-285, maio. 2011.

SEELEY, R. R.; STEPHENS, T. D.; TATE, P. Aparelho urinário. *In*: SEELEY,R.R.; STEPHENS, T. D.; TATE, P. **Anatomy & Physiology**. 6. ed. Loures: Lusociência, 2003 p. 959-998.

SHIMIZU, M. H. M. **A N-acetilcisteína atenua a progressão da doença renal crônica**. 2005.105p. Tese de doutorado em ciências. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-31102006162853/publico/MariaHeloisaMassolaShimizu.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2019.

SPARKES, A. H. *et al.* **consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease**. Journal of Feline Medicine and Surgery, v, 18. p. 219-239, 2016.

SENIOR, D. F. Doenças do sistema urinário. *In*: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. Cap. 41, p. 607-656.

SYME, H. M.; DONGEN, A. M. **A practical approach to chronic kidney disease (CKD) in cats: improving diagnosis**. Proceedings of Voorjaarsdagen European Veterinary Conference, Amsterdam, Netherlands. p. 2-4, 2009.

TAKAHIRA, R. K. Exame de Urina. *In*: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2v. cap. 157, p. 1348-1363.

TAIN, Y. L.; HSU, C. N. **Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA)**. Toxins (Basel), v, 9. n. 3. p. 92, mar. 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/9/3/92/htm>. Acesso em: 10 jan. 2019.

TUZIO, H. Insuficiência renal aguda e crônica. *In*: TUZIO, M. R. **Segredos em medicina interna felina**. Porto Alegre: Artmed, 2004. Cap. 40, p. 228-250.
VENKATACHALAM, M. A. *et al.* **Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease**. American Journal Physiol Renal Physiology, v. 298, n. 5, p. 1078-1094. Maio. 2010.

VALLANCE, P. *et al.* **Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure**. Lancet, v. 339, p. 572-575, 1992.

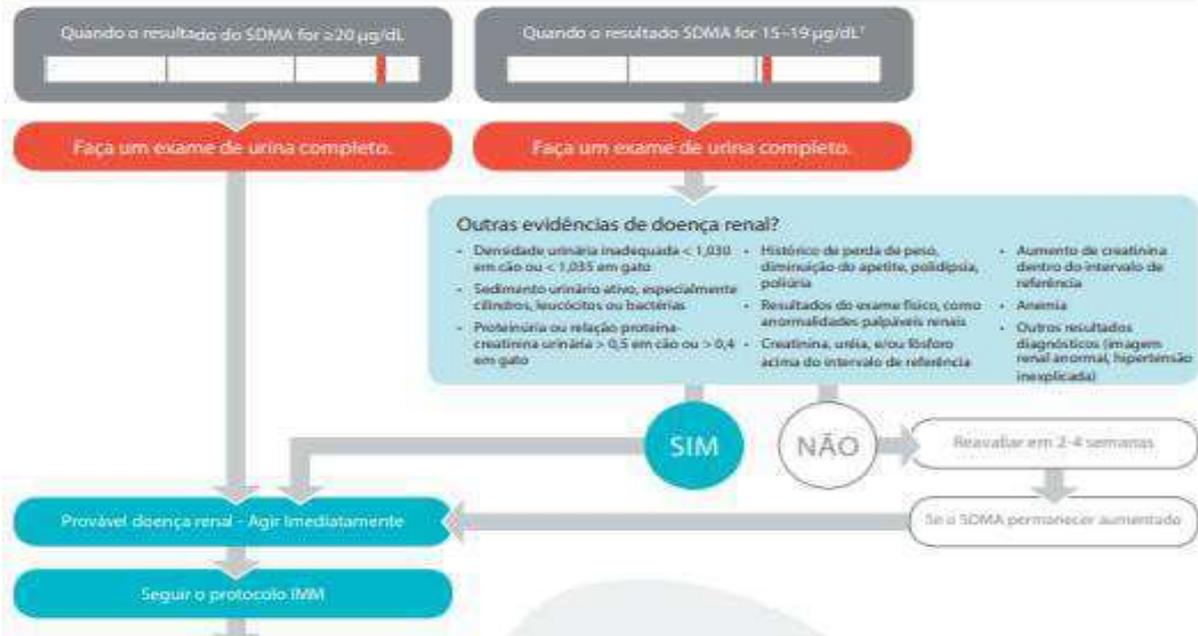
- VEADO, J. C. C. **Um novo cenário para o diagnóstico e monitoramento do doente renal crônico.** *In: Nefrologia Veterinária: soluções e inovações. VETScience magazine*, v. 11, p. 6-21, 2016.
- VERIANDER, J. W. Fisiologia renal. *In: CUNNINGHAM, J. G. Tratado de fisiologia veterinária.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 409-442.
- VERLANDER, J. W. Filtração Glomerular. *In: CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. Tratado de Fisiologia Veterinária.* Tradução: Ez2translate – Empresa especializada em traduções técnicas. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 41, p. 460-468.
- VIEIRA, A. N. L. S.; **Concentração sérica de dimetilarginina simétrica (SDMA) em cães com doença renal crônica submetidos a hemodiálise intermitente.** 2018. 77p. Tese de mestrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista. Botucatu.São Paulo.2018.
- WATSON, A. D. J., LEFEBVRE, H. P., ELLIOTT, J. **Using urine specific gravity.** INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS), 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html. Acesso em: 10 jan. 2019.
- WAKI, M. F. et al. **Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, out. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n10/a741cr3532.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2019
- WEISER, G. Coleta e processamento da amostra e análise das opções de serviços laboratoriais. *In: THRALL, M. A. et al. Hematologia e Bioquímica Clínica Veteronária.* Tradução: Alexandre Barros Sobrinho et al. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. 2, p. 87-99.
- WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods.** 5. ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2012.
- WILLIAMS, T. L. et al. **Survival and the development of azotemia in hyperthyroid cats.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, p. 863-869, 2010.
- YERRAMILI, M. et al. **Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics.** *Clínicas Veterinárias da América do Norte: Práticas de Pequenos Animais*, v. 46, n. 6 , p. 961-993, nov. 2016.

ANEXO 1 – Algoritmo disponibilizado pela IDEXX para utilização no teste SDMA®

O Algoritmo do Teste IDEXX SDMA®

O SDMA pode aumentar tanto na presença de lesão renal ativa ou aguda, assim como na doença renal crônica.

Tome atitude quando os resultados de SDMA® estiverem aumentados. Siga este algoritmo para determinar se há probabilidade de doença renal e quais passos você deve seguir para investigar, manejar e monitorar a doença.



O teste IDEXX SDMA® é mais confiável que a creatinina. O SDMA aumenta mais cedo que a creatinina em cães e gatos conforme a função renal diminui. E ao contrário da creatinina, o SDMA não sofre impacto da massa muscular.*

*Densidade urinária.

*O intervalo de referência do SDMA para gatos, gatos filhotes e cães adultos é de 0-14 $\mu\text{g/dL}$. Em cães filhotes, o intervalo de referência do SDMA é de 0-16 $\mu\text{g/dL}$. Saiba mais acessando www.idexx.com/br

*Para mais evidências e para ler o teste completo de referência, visite www.idexx.com/br

Para discutir mais sobre o manejo de seu paciente com base nos resultados do teste IDEXX SDMA®, ligue para o nosso Serviço de Consultoria de Medicina Interna no telefone:

 0800-40 43398, opção 4 + opção 3.

IDEXX