

**MARIA HAYDÉE MORALES VALLADARES
CERVANTES**

**“DESEMPENHO DO SDMA COMO
BIOMARCADOR NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL EM CÃES E GATOS:
revisão bibliográfica e estudo de casos clínicos”**

Orientador: Prof. Doutor Andre Meneses

**Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2023**

**MARIA HAYDÉE MORALES VALLADARES
CERVANTES**

**“DESEMPENHO DO SDMA COMO
BIOMARCADOR NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL EM CÃES E GATOS:
revisão bibliográfica e estudo de casos clínicos”**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 14 de setembro de 2023, com o Despacho de Nomeação N° 324/2023 de 25 de Julho de 2023, com a seguinte composição de júri:

Presidente: Prof^a. Doutora Margarida Alves por delegação da Prof^a. Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Prof^a. Doutora Sabrina Legatti

Orientador: Prof. Doutor Andre Meneses

**Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2023

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer às duas faculdades que contribuíram para a minha formação em medicina veterinária. À Universidade Científica del Sur, onde passei mais de 2 anos maravilhosos e confirmei que este era o caminho que desejava para a minha vida. E à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, onde toda esta minha vocação tomou forma.

Agradeço aos muitos professores que contribuíram para a minha formação, àqueles que tiveram a paciência de responder a todas as minhas inúmeras perguntas e àqueles que me mostraram o seu claro apoio. Alguns de vocês foram verdadeiras inspirações e espero um dia estar ao nível da vossa contribuição.

Ao Professor Andre Meneses, meu orientador, pelo apoio e confiança que sempre me demonstrou, impulsionando-me nesta fase final do meu estágio e preparação da dissertação.

À minha família, ao meu esposo e companheiro de vida, Jorge, e aos meus filhos Daniel e Diego, pelo seu apoio e paciência ao longo destes anos todos da minha aventura de ser mãe estudante.

À irmã que a faculdade me presenteou, minha querida Ana, sem ti nem sei como teria sido este percurso. Obrigada pela companhia, pelas conversas e por partilhar comigo os mesmos ideais de saúde integral, fazendo-me sentir que não estou sozinha nesta luta.

Às minhas queridas meninas lindas, Filipa, Inês, Mónica e Rute, por me terem acolhido com tanto carinho e por termos formado um grupo tão unido, do qual eu retirava força e inspiração ao vê-las trilhar o caminho da excelência académica.

A todos estes maravilhosos seres de quatro patas que sempre acompanharam a minha vida, que me ensinaram sobre o instinto, sobre viver o presente, sobre a alegria e a dor. Vocês foram meus mestres sobre a vida e sobre a morte e o luto, e inspiram-me na continua procura de conhecimento.

E por último, porque Ele está sempre em primeiro lugar, à Deus, por que a Sua energia divina envolve sempre tudo o que faço, abrindo-me os caminhos e fazendo de mim o Seu instrumento.

Resumo

A doença renal crônica é uma das doenças mais comumente diagnosticadas em cães e gatos, representando uma ameaça significativa à saúde desses animais. O diagnóstico preciso da doença renal é crucial, e a avaliação da taxa de filtração glomerular é uma maneira eficaz de determinar a funcionalidade dos rins, pois essa taxa está diretamente relacionada à massa funcional desses órgãos. A Dimetilarginina Simétrica, conhecida como SDMA, é um biomarcador relativamente recente que tem sido apontado como um indicador precoce para o diagnóstico da doença renal crônica, devido às suas vantagens em relação aos marcadores convencionalmente utilizados, como a ureia e a creatinina. Ele mostra menos influências extra-renais e pode detectar alterações em estágios iniciais da doença.

Esta dissertação, na forma de relatório de casos clínicos, foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e procurou analisar diversos aspectos relacionados ao desempenho do SDMA como marcador da função renal, identificando suas vantagens e limitações. Inclui uma revisão bibliográfica que apresentou alguns estudos que mostram a influência de certas doenças concomitantes, como hipertireoidismo, diabetes mellitus e neoplasias, no SDMA, além de alguns fatores endógenos e incluso renais, sem necessariamente serem consequência de doença renal crônica. Foram também apresentados cinco casos clínicos que ressaltaram a importância de uma abordagem integrada e cuidadosa na interpretação e utilização desse marcador. Estes casos clínicos foram acompanhados como parte da fase de estágio final do curso no Hospital Escolar da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Compreender os fatores que podem influenciar o SDMA e considerar seu contexto clínico são fundamentais para uma avaliação mais precisa da função renal e para o tratamento adequado dos pacientes com doença renal crônica.

Palavras-chave: Nefropatia, SDMA, taxa de filtração glomerular, biomarcador renal

Abstract

Chronic kidney disease is one of the most commonly diagnosed diseases in dogs and cats, representing a significant threat to the health of these animals. Accurate diagnosis of renal disease is crucial, and the assessment of glomerular filtration rate is an effective way to determine kidney functionality, as this rate is directly related to the functional mass of these organs. *Symmetric dimethylarginine*, SDMA, a relatively recent biomarker, has been identified as an early indicator for the diagnosis of chronic kidney disease due to its advantages over conventional markers such as urea and creatinine. It exhibits fewer extrarenal influences and can detect changes in the early stages of the disease.

This dissertation, presented in the form of a clinical case report, was conducted as part of the completion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. It aimed to analyze various aspects related to the performance of SDMA as a renal function marker, identifying its advantages and limitations. A literature review was included, presenting studies that demonstrated the influence of certain concurrent diseases, such as hyperthyroidism, diabetes mellitus, and neoplasms, on SDMA, as well as endogenous and even renal factors not necessarily associated with chronic renal disease. Additionally, five clinical cases were presented, emphasizing the importance of an integrated and careful approach to the interpretation and utilization of this marker. These clinical cases were monitored during the final internship phase at the School Hospital of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Understanding the factors that can influence SDMA and considering its clinical context are essential for a more accurate evaluation of renal function and appropriate treatment of patients with chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease, SDMA, glomerular filtration rate, renal biomarkers

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

ACP: auscultação cardíaca e pulmonar

ADMA: dimetilarginina assimétrica

ALT: Alanina Aminotransferase

ALP: Fosfatase Alcalina, do inglês *alkaline phosphatase*

AoC: *Acute on chronic*

BID: Duas vezes ao dia, da locução latina *Bis In Die*

BUN: Azoto ureico, do inglês Blood Urea Nitrogen

CAMV: Centro de Atendimento Médico-Veterinário

CB: Cápsula de Bowman

CC: Condição Corporal

CLSI: Do inglês *Clinical Laboratory Standards Institute*

CrS: Creatinina Sérica

Cr: Creatinina

DDMVM: Doença Degenerativa Mixomatosa da Válvula Mitral

DRC: Doença Renal Crônica

DU: Densidade Urinária

Et al.: E outros, da locução latina “*et alli*”

FeLV: Vírus da leucemia felina, do inglês *Feline Leukemia Virus*;

FGF-23: Fator de Crescimento Fibroblástico 23, do inglês *Fibroblast Growth Factor 23*

FIV: Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*;

GLU: Glucose

GR: Glomérulo Renal

Ht: Hematócrito

IM: Intramuscular

IOI: Índice de individualidade, do inglês *Index of Individuality*

IR: Intervalo de Referência

IRIS: Do inglês *International Renal Interest Society*

ITU: Infecção do Trato Urinário

IV: Intravenoso

K_f : Coeficiente de Ultrafiltração

LC-MS: Cromatografia líquida associada a espectrometria de massa, do inglês *Liquid chromatography mass spectrometry*

LRA: Lesão Renal Aguda

NaCl: Cloreto de Sódio

NAG: N-Acetil Glucosaminidase;

NGAL: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica, do inglês *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalicin*

PEF: Pressão Efetiva de Filtrado

p.ex: por exemplo

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PO: Por via oral, da locução latina *Per Os*

PT: Proteínas Totais

PU/PD: Poliúria/Polidipsia

RPCU: Ratio Proteína Creatinina Urinaria

SADR: Sem Alterações Dignas de Registo

SC: Subcutânea

SDMA: Dimetilarginina Simétrica

SID: Uma vez ao dia, da locução latina *Semel In Die*

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TRC: Tempo de Repleção Capilar

Índice Geral

Parte I	<i>Casuística de estágio</i>	11
Parte II	<i>Introdução e revisão bibliográfica</i>	14
1	<i>Anatomia e Fisiologia renal</i>	15
1.1	Filtração glomerular	16
1.1.1	A taxa de filtração glomerular	18
2	<i>Avaliação da função renal</i>	19
2.1	Determinação da TFG	20
2.1.1	Depuração urinária	20
2.1.2	Depuração plasmática	20
2.2	Padronização e variação na TFG	21
3	<i>Biomarcadores da função renal</i>	22
3.1	Conceito de biomarcador	22
3.2	Biomarcadores plasmáticos	22
3.2.1	Ureia	22
3.2.2	Creatinina sérica (CrS)	23
3.3	Outros biomarcadores	24
4	<i>Dimetilarginina simétrica</i>	24
4.1	Métodos de medição e valores de referência	25
4.2	O SDMA e a Taxa de Filtração Glomerular	26
4.3	O SDMA e a Doença Renal Crônica	29
5	<i>Alguns fatores que podem alterar os valores de SDMA</i>	31
5.1	Fatores endógenos	31
5.2	O SDMA na Lesão Renal Aguda	32
5.3	O SDMA nas Neoplasias	33
5.4	O SDMA na Diabetes Mellitus	35
5.5	Hipertireoidismo	36

Parte III	<i>Relatório de descrição dos casos clínicos</i>	38
1	Materiais e Métodos	38
2	Apresentação dos casos	38
2.1	Caso clínico 1: BRAD	38
2.2	Caso clínico 2: CAJU	43
2.3	Caso clínico 3: CHUKY	46
2.4	Caso clínico 4: LIRIA	48
2.5	Caso clínico 5: PINGO	50
3	Discussão	55
4	Conclusão	59
5	Bibliografia	60

Índice de tabelas

Tabela 1. Fatores que podem diminuir a TFG.....	19
Tabela 2. Correlação da TFG com o SDMA e CrS (segundo Braff et al., 2014; Hall et al., 2014; Nabity et al., 2015; Hall et al., 2016, McKenna et al., 2020).....	28
Tabela 3. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Brad durante o período descrito..	43
Tabela 4. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Caju durante o período descrito..	46
Tabela 5. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Chucky durante o período descrito.	48
Tabela 6. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Liria durante o período descrito..	50
Tabela 7. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Pingo durante o período descrito.	54

Índice de gráficos

Gráfico 1: Distribuição da casuística observada por área.....	11
Gráfico 2: Distribuição da casuística observada no Internamento	12
Gráfico 3: Distribuição da casuística observada nas consultas por especialidade no Hospital Escolar de ULHT	13

Índice de figuras

Figura 1: : Esquema dos vasos ao redor do nefrônio ou túbulo renal	16
Figura 2: Estrutura anatômica da barreira de filtração glomerular.....	17
Figura 3: Relação entre a CrS e a percentagem de nefrônios funcionais	23

Parte I Casuística de estágio

No âmbito do 6º ano do Mestrado Integrado do curso de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa, a autora realizou o estágio curricular em dois hospitais dedicados a animais de companhia, nomeadamente o Hospital Veterinário de Cascais OneVet e o Hospital escolar da Universidade Lusófona, totalizando 600 horas de trabalho, divididas igualmente entre as duas instituições, com 300 horas em cada uma.

No hospital OneVet, cujo período de estágio foi de 7 de Setembro de 2022 a 22 de Dezembro de 2022, a autora teve a oportunidade de acompanhar principalmente as atividades do internamento, participando ativamente nas rotinas diárias, as quais incluíam o acompanhamento e monitorização dos animais internados críticos e não críticos, administração de fármacos (via oral, intravenosa, subcutânea, intramuscular, auricular, tópica, intranasal/nebulização e ocular), realização de exames físicos, alimentação espontânea e forçada dos animais, passeios e higienização dos mesmos.

A autora pôde participar em consultas de diversas especialidades, mas principalmente nas áreas de Medicina Interna e Medicina Preventiva (Gráfico 1). Foi possível auxiliar em ecografias e radiografias realizadas no hospital, participar ativamente em várias situações de urgência veterinária, como casos de intoxicação, traumatismos, urgências respiratórias e urológicas, incluindo obstrução urinária e urgências gástricas, como ingestão de corpos estranhos, vômitos incoercíveis e lipidose hepática, entre outros.

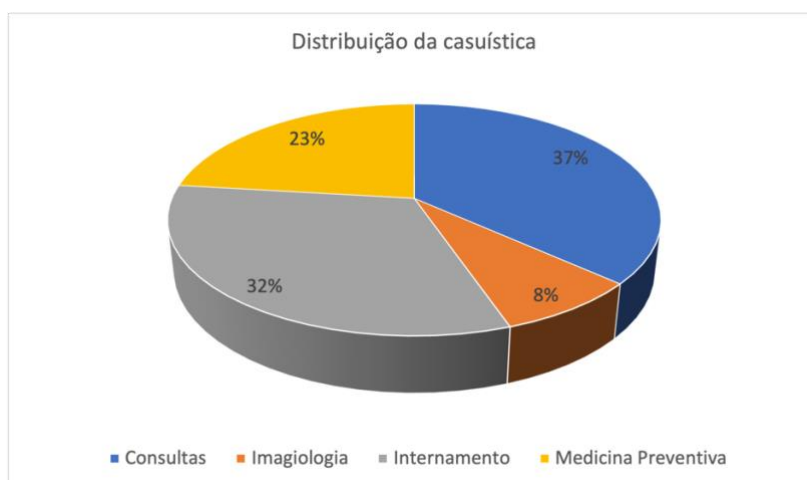


Gráfico 1: Distribuição da casuística observada por área

A autora teve também a oportunidade de praticar a colheita de sangue e a colocação de cateteres endovenosos e controlo da sua qualidade, bem como de prestar apoio na realização de análises sanguíneas e bioquímicas, operando as máquinas específicas para esses exames. Além disso, desempenhou um papel importante no cuidado pós-cirúrgico dos animais, o qual envolveu verificar a temperatura, avaliar o estado do animal por meio de exames físicos, acompanhar os sistemas de fluidoterapia e realizar a remoção de cateteres e troca de pensos. Dentro do Internamento, as atividades principais podem ser observadas no seguinte gráfico (Gráfico 2).

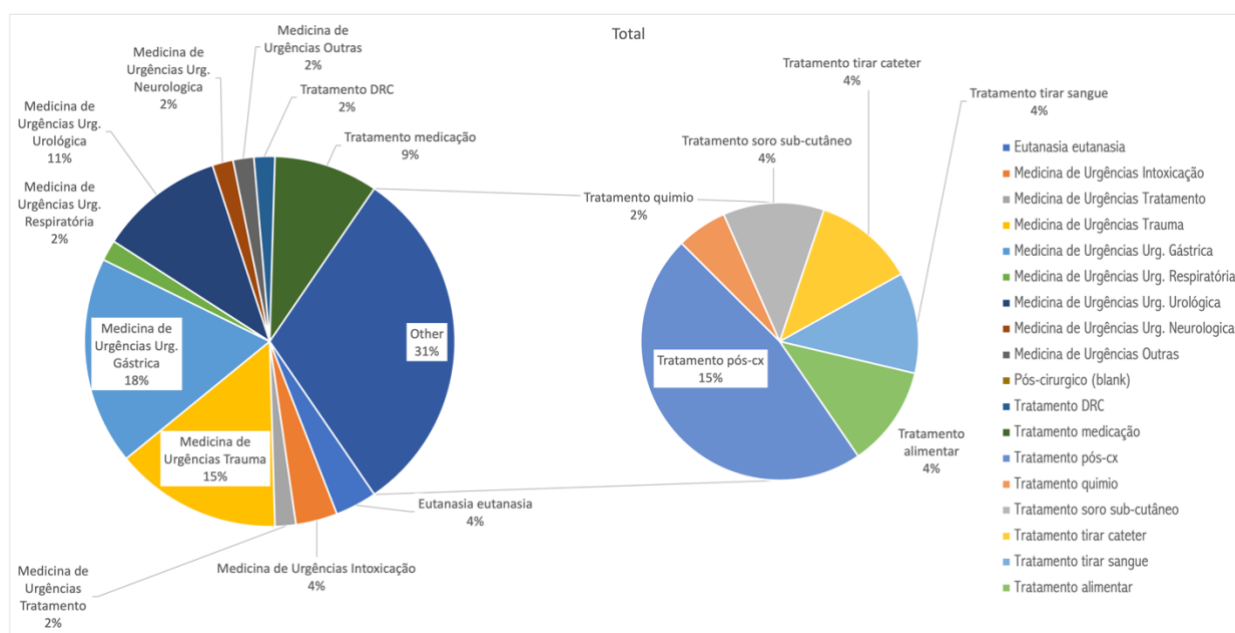


Gráfico 2: Distribuição da casuística observada no Internamento

No Hospital Escolar da Universidade Lusófona, cujo período de estágio foi de 16 de Setembro de 2022 a 24 de Fevereiro de 2023, a autora começou por desempenhar funções no laboratório de análises clínicas, onde se dedicou principalmente à realização de urinálises. O foco consistiu na observação e análise dos sedimentos urinários, especialmente em casos de hematuria, procurando identificar dismorfismo eritrocitário.

Numa segunda etapa do estágio, a autora passou a acompanhar as consultas de medicina interna, permitindo acompanhar casos em várias áreas, como pode ser observado no gráfico 3. Neste hospital, a autora teve a oportunidade de estabelecer um contato mais próximo com os tutores dos animais, o que lhe permitiu desenvolver habilidades de comunicação e estratégias para gerir eficientemente o tempo durante as consultas. Durante as mesmas, a autora pôde proceder à recolha de dados, elaboração da anamnese, realizar o exame de estado geral,

métodos complementares de diagnóstico e discutir o caso clínico com o médico veterinário assistente, tendo como objetivo auxiliar na elaboração de uma lista de diagnósticos diferenciais mais prováveis e/ ou determinar o diagnóstico conclusivo e definir o plano terapêutico mais adequado. Aprendeu a prestar atenção, tanto ao animal, quanto ao tutor, utilizando técnicas para realizar uma anamnese adequada e utilizando uma linguagem clara e simples para comunicar o estado do animal e os tratamentos a serem realizados. Esta experiência permitiu o aprimoramento das habilidades de comunicação da autora e o desenvolvimento de uma relação de confiança com os tutores, garantindo assim um atendimento veterinário eficaz.

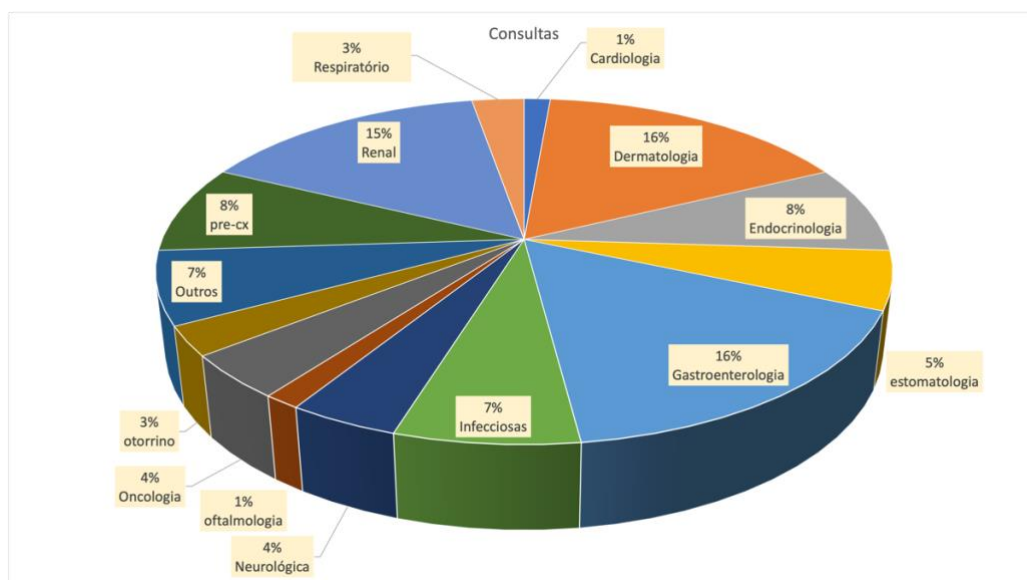


Gráfico 3: Distribuição da casuística observada nas consultas por especialidade no Hospital Escolar de ULHT

Parte II Introdução e revisão bibliográfica

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é uma das doenças mais comumente diagnosticadas em cães e gatos, representando uma ameaça significativa à saúde desses animais (Polzin, 2017). Estima-se que afete de 2% a 4% dos gatos (O'Neil et al., 2014) e de 0,5% a 1,5% dos cães (Brown, 2007). O diagnóstico preciso da doença renal é crucial, sendo a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) uma das melhores maneiras de determinar a funcionalidade dos rins, uma vez que essa taxa está diretamente relacionada à massa funcional desses órgãos (Kerl & Cook, 2005; Nelson & Couto, 2019).

A ureia e a creatinina são biomarcadores amplamente utilizados para avaliar a TFG. Embora desempenhem um papel importante no diagnóstico da DRC, eles possuem limitações que os tornam auxiliares pouco confiáveis para a detecção precoce da DRC. Um diagnóstico em estádios iniciais da doença seria crucial para iniciar um tratamento adequado e aproveitar as opções terapêuticas mais eficazes (Hokamp & Nabity, 2016). Além disso, poderia permitir a procura de causas subjacentes retardando assim a progressão da lesão renal e inclusive tratar condições como a hipertensão e proteinúria que possam contribuir para o avanço do dano renal. A ureia e a creatinina são marcadores pouco sensíveis nas fases iniciais da doença, pois seus níveis aumentam somente quando existe uma redução de pelo menos 60 a 75% na TFG (Chew et al., 2011). Além disso, eles são influenciados por fatores extra-renais, incluindo dieta, massa muscular e até mesmo a função hepática.

Por este motivo tem-se investigado muito na procura de outros marcadores mais precoces da DRC os quais visam superar essas limitações. A necessidade de diagnóstico precoce é ainda mais enfatizada na medicina veterinária, porque as terapias de substituição renal não estão disponíveis na maior parte do mundo.

Muitos esforços têm-se focado em avaliar a TFG dado ser este o *gold standard* para a avaliação da função renal (DiBartola, 2000; Kerl & Cook, 2005). Neste intuito, tem-se procurado marcadores da TFG entre os quais encontra-se a dimetilarginina simétrica (*symmetric dimethylarginine*, SDMA), dada algumas vantagens que tem sobre a creatina e a ureia. Contudo, existem estudos que mostram que também o SDMA pode estar influenciados por alguns fatores extra-renais assim como outros fatores de variabilidade biológica e analítica (Prieto et al., 2020), em suma, por muitos dos fatores que de uma forma ou outra afetam a TFG.

O objetivo ao desenvolver este trabalho foi tentar analisar alguns destes fatores e como poderiam afetar o desempenho do SDMA como marcador da função renal, para além de mostrar alguns casos clínicos que mostraram que na prática este marcador pode não ter o desempenho esperado, especialmente se não se faz o uso correto nem se valoriza da forma adequada. Consideramos ser este o primeiro estudo acerca do tema em Portugal.

1 Anatomia e Fisiologia renal

Os rins são estruturas pares que se encontram na região abdominal posicionados contra os músculos hipoaxiais lombares em ambos os lados da coluna vertebral e caudais às costelas (Evans & De Lahunta 2012; Dyce, Sack & Wensing, 2010). O seu parênquima é revestido por uma cápsula fibrosa e apresenta-se dividido em córtex e medula. O córtex possui uma zona periférica e outra zona justaglomerular e a medula está composta por uma zona externa e uma zona interna (Konig et al., 2020). A seção mais interna da medula renal é conhecida como papila renal. É aqui que drenam os chamados cálices renais, onde por sua vez drena a urina dos ductos coletores (Hall & Hall, 2020).

Nos gatos o rim normalmente mede entre 3.0 a 4.3 cm, mas pode chegar aos 5.3. cm (Debruyne et al., 2012) enquanto em cães pode medir entre 6 e 9 cm de comprimento (Evans & De Lahunta 2012). A irrigação sanguínea que chega ao rim (Figura1) tem dois objetivos principais: filtrar o sangue do organismo e fornecer oxigénio ao parênquima renal. Para realizar essas funções, é necessário que haja dois tipos de circulação no rim: uma circulação arterial de alta pressão que favoreça a filtração glomerular e uma circulação arteriovenosa de baixa pressão que permita a troca de oxigénio, dióxido de carbono e micronutrientes entre o sangue e o parênquima renal (Rosas & Ayala, 2014).

As unidades funcionais do rim são os nefrónios. Os cães possuem aproximadamente 450,000 nefrónios (Eisenbrandt & Phemister, 1979; Konig et al., 2020) e os gatos perto de 200,000 (Sadeghinezhad & Nyengaard, 2019), os quais não se regeneram. Cada nefrónio começa proximalmente com uma expansão cega, a cápsula glomerular (cápsula de Bowman) de dupla camada, em forma de copo, em cujo interior se encontra um plexo esférico de capilares sanguíneos, chamado de glomérulo (Konig et al., 2020). Os nefrónios são compostos por um conjunto de células epiteliais especializadas no transporte de solutos e água que conformam a estrutura do parênquima renal e que têm como função principal a filtração, reabsorção e excreção com o objetivo de produzir a urina. Neste processo dá-se a excreção de substâncias de

dejeito e a retenção de moléculas necessárias ao organismo como são a água, eletrólitos, glucose e proteínas de baixo peso molecular (Verlander, 2013).

Além destas funções o rim também tem funções endócrinas (produção de eritropoietina, renina e ativação da vitamina D), funções da homeostase hídrica, eletrolítica e de regulação do estado ácido-base (Verlander, 2013, König et al., 2020).

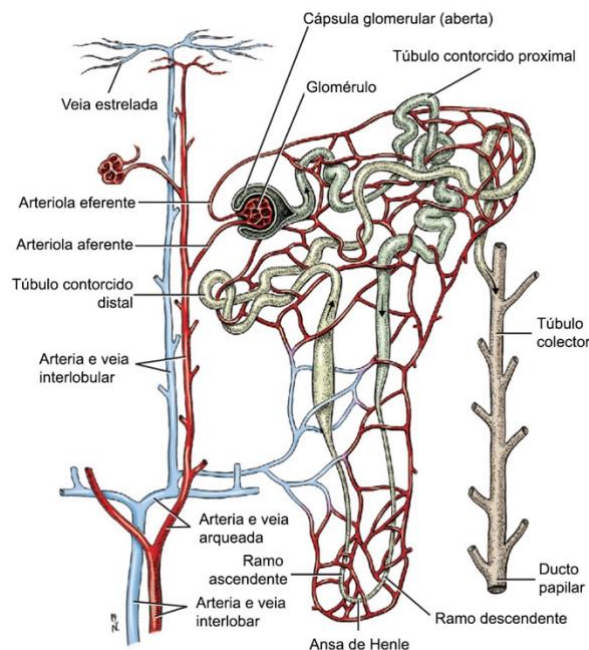


Figura 1: Esquema dos vasos ao redor do nefrônio ou túbulo renal (Adaptado de Evans, 2012)

1.1 Filtração glomerular

A primeira fase da função renal é o processo de filtração glomerular que acontece no glomérulo renal (GR). Nesta fase os capilares glomerulares filtram o plasma produzindo um ultrafiltrado glomerular que a seguir vai ser modificado ao ser submetido a reabsorção e secreção tubular, produzindo finalmente a urina. Este processo de filtração é um processo relativamente inespecífico e deposita na cápsula de Bowman (CB) este ultrafiltrado o qual carece quase por completo de proteínas e outras células, inclusive de eritrócitos. Por outro lado, os processos de reabsorção e secreção são altamente seletivos os quais determinam a composição final de urina (Hall & Hall, 2020).

A estrutura da parede dos capilares glomerulares é responsável pelas capacidades de filtração desta. Esta parede é composta por 3 camadas: o endotélio capilar, a membrana basal e os podócitos (Figura 2).

A filtração glomerular acaba por ser o resultado 1) do equilíbrio entre as forças que promovem a saída do fluido dos capilares e as que se opõem, isto é, entre a pressão hidrostática e pressão oncótica dentro e fora dos capilares glomerulares e 2) do coeficiente de ultrafiltração (K_f), que é produto da permeabilidade da barreira de filtração e sua área de superfície (Verlander, 2013; Hall & Hall, 2020).

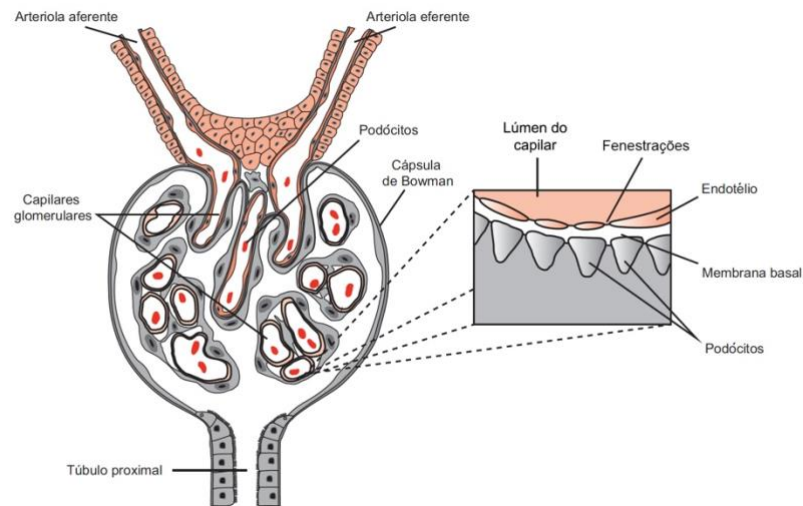


Figura 2: Estrutura anômica da barreira de filtração glomerular (Adaptado de Arroyo et al., 2014)

Este equilíbrio de forças opostas denomina-se de Pressão Efetiva de Filtrado (PEF) e assim a TFG obedece a seguinte expressão matemática (Hall & Hall, 2020):

$$TFG = PEF \times K_f \quad \text{onde} \quad PEF = \text{Pressão Efetiva de Filtrado}$$
$$K_f = \text{coeficiente de ultrafiltração}$$

A pressão hidrostática dentro do capilar glomerular é uma das principais forças que determinam o filtrado glomerular. A arteríola proximal aos capilares glomerulares é a arteríola aferente e a arteríola distal aos capilares glomerulares é a eferente (Figura 2). Estas arteríolas são ricas em músculo liso e por isso podem contrair ou relaxar em resposta a estímulos hormonais ou físicos. Com isto, elas alteram a resistência e consequentemente, alteram o fluxo.

Este mecanismo de alterações entre a resistência e o fluxo é parte fundamental da manutenção e regulação do filtrado glomerular (Hall & Hall, 2020; Arroyo & Bobadilla & Gamba, 2014).

Existe também um efeito importante da pressão oncótica sobre a filtração glomerular. À medida que o sangue se move através dos capilares glomerulares e o plasma é filtrado para a CB, as proteínas, as quais não são filtradas, acumulam-se na porção distal dos capilares glomerulares. Devido a isto a pressão oncótica vai aumentando ao longo dos capilares. É importante notar que a constrição da arteríola eferente tem um efeito muito particular na pressão oncótica. Se a arteríola eferente se contrai, isto aumenta a pressão hidrostática no capilar glomerular. Mas, caso esta constrição seja grave, o incremento significativo da pressão hidrostática capilar favorece a filtração ao ponto que a pressão oncótica dentro do capilar glomerular se eleva de forma não linear. Este aumento desmedido da pressão oncótica no capilar gera então uma diminuição da filtração glomerular e por isto estes aumentos de resistência têm um efeito bifásico sobre a filtração glomerular, isto é, o efeito da constrição arteriolar eferente depende da gravidade da constrição, uma constrição eferente leve aumenta a filtração, mas caso a constrição eferente seja grave (aumento de mais de três vezes na resistência) então tende a reduzi-la (Hall & Hall, 2020).

Apesar dos efeitos da pressão hidrostática e pressão oncótica sobre a filtração glomerular, esta é mantida relativamente constante graças a regulação da pressão arterial sistêmica e do fluxo sanguíneo renal feito pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

1.1.1 A taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) é definida como o volume de plasma que é filtrado pelos glomérulos por unidade de tempo e geralmente é medida pela estimativa da taxa de depuração de uma substância do plasma que só tenha eliminação renal e não seja reabsorvida pelos túbulos (Verlander, 2013; Kerl & Cook, 2005). A TFG global é a soma total das TFG de cada nefrônio em ambos os rins. A sua valoração é a melhor forma de avaliar as funções de filtração e excreção dos rins (Syme & Jepson, 2017). A Tabela 1 resume os fatores que podem diminuir a TFG.

Por convenção, a TFG é expressa em mililitros por minuto para seres humanos; no entanto, é expresso em ml/min/kg em animais devido a grandes variações no tamanho dos pacientes veterinários. Em pacientes muito pequenos com maior área de superfície corporal, a

TFG pode ser superestimada quando expressa em mL/min/kg. Portanto, a TFG é alternativamente expressa em mL/min/m². (DiBartola, 2000)

Determinantes Físicos	Causas fisiológicas ou patofisiológicas
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	Doença renal, diabetes mellitus, hipertensão, idade
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	Obstrução do trato urinário (p.ex: urolitíase)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	$\downarrow$ Perfusão renal, aumento das proteínas plasmáticas
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	
$\downarrow P_A \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Pressão arterial (efeito reduzido devido a autoregulação)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Angiotensina II (fármacos que bloqueiem a sua formação)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	$\uparrow$ Atividade simpática, hormonas vasoconstritoras (p.ex: NE)

Tabela 1. Fatores que podem diminuir a TFG.

PA, Pressão arterial sistêmica; TFG, taxa de filtração glomerular; K_f , coeficiente de filtração glomerular; P_B , pressão hidrostática da cápsula de Bowman; π_G , pressão coloidosmótica capilar glomerular; P_G , pressão hidrostática capilar glomerular; R_A , resistência arteriolar aferente; R_E , resistência arteriolar eferente (Adaptado de Hall & Hall, 2020).

2 Avaliação da função renal

A função renal pode ser avaliada de várias maneiras. Dado que a TFG está diretamente correlacionada com a massa renal funcional, a quantificação da TFG é considerada o padrão-ouro para avaliar a função renal (DiBartola, 2000; Kerl & Cook, 2005). Embora não seja possível quantificar a TFG de forma direta, ela pode ser estimada por meio da avaliação da depuração de um marcador. Os marcadores mais bem caracterizados da TFG incluem a creatinina, radionuclídeos e o iohexol, embora existam técnicas alternativas menos utilizadas, como o uso de tomografia computadorizada e a cistatina C sérica (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011). No entanto, as técnicas de medição da TFG podem ser desafiadoras para muitos consultórios devido à necessidade de equipamentos especializados e aos rigorosos procedimentos de amostragem exigidos por alguns métodos. Em vez disso, frequentemente são utilizados marcadores substitutos para a avaliação da função renal (Kerl & Cook, 2005; Finch, 2014).

2.1 Determinação da TFG

Várias metodologias foram avaliadas e validadas, tanto em cães como em gatos, para medir a TFG, as quais incluem a avaliação da capacidade de depuração urinária e plasmática. Um marcador da TFG deve cumprir umas certas características chave: deve ser filtrado livremente no glomérulo, não deve circular ligado a proteínas plasmáticas, não deve passar por processos de reabsorção nem ser secretado nos túbulos, não deve provocar alterações na TFG nem ser tóxico para os rins (DiBartola, 2000). Este marcador pode ser endógeno (por exemplo, a creatinina) ou administrado exogenamente (por exemplo, a inulina, agentes de radiocontraste ou radioisótopos) (Kerl & Cook, 2005).

2.1.1 Depuração urinária

Para avaliar a depuração urinária utiliza-se a inulina que é considerado o marcador *gold-standard*. A inulina, um polímero da frutose, cumpre todos os requisitos de um bom marcador, dado que esta é livremente filtrada pelo glomérulo e não é nem reabsorvida nem secretada pelos túbulos. Devido a isto, e como não é sintetizada pelo organismo, a sua taxa de depuração plasmática após a injeção intravenosa está diretamente relacionada com a TFG (DiBartola, 2000; Verlander, 2013; Von Hendy-Willson & Pressler, 2011). Contudo, na prática clínica, é laborioso realizar um estudo de depuração com inulina porque é pouco prático manter uma infusão intravenosa por horas, requer cateterização vesical para total colheita da urina e os métodos para medir a inulina são inacessíveis na maioria dos centros médicos do mundo. É por isso que a depuração da inulina foi substituída pela determinação de alguma substância endógena que cumpra os requisitos acima referidos (Verlander, 2013).

A creatinina, um produto da degradação muscular, é o marcador de TFG mais amplamente utilizado. A creatinina é produzida de forma relativamente constante no corpo, e é gerida de forma semelhante à inulina pelos rins. É livremente filtrada e nos cães não é nem reabsorvida nem excretada pelos túbulos embora algumas outras espécies possam ter uma secreção nos túbulos de até 10% do valor total de creatinina excretada. A diferença com a inulina é que a creatinina já existe no sangue e não é necessário instalar uma infusão (Verlander, 2013).

2.1.2 Depuração plasmática

A depuração plasmática é determinada medindo a taxa de desaparecimento de um marcador do plasma após injeção em bolus, sendo o método mais utilizada na prática clínica,

pois evita a necessidade de colheita de urina (Linnetz & Graves, 2010). Para isto são utilizados o iohexol, a creatina exógena e os radionuclídeos.

A medição da depuração plasmática do iohexol tornou-se um meio amplamente utilizado para estimar a TFG devido à sua disponibilidade, custo e facilidade de uso (Bexfiel et al., 2008). O iohexol é um agente de contraste iodado, estéril, não iônico, extremamente estável e permite a análise de pequenos volumes de amostra. Porque não é iônico nem hiperosmolar, eventos adversos com sua administração são raros, mesmo em pacientes com função renal comprometida (Linnetz & Graves, 2010).

O uso da creatinina exógena foi o método desenvolvido para ultrapassar certas limitações que a depuração de creatinina endógena trazia dado que existem no plasma e soro moléculas que podem ser erroneamente medidas como creatinina, os cromogéneos. Neste método utiliza-se creatinina em infusão contínua até a um ponto onde a presença de cromogéneos que não a creatinina torna-se insignificante (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011)

Outros marcadores utilizados são os radionuclídeos, que também são livremente filtrados pelo glomérulo e não são reabsorvidos ou secretados pelos túbulos renais, cumprindo assim critérios de marcadores ideais de TFG. São muito estáveis no sangue, mas permitem a depuração da radioatividade no animal entre as 24-48h, para além de permitir a possibilidade de realizar uma cintigrafia. Contudo, são necessário laboratórios com equipamento de medicina nuclear adequado para avaliar a radioatividade das amostras, o que representa uma limitação para o seu uso (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011).

2.2 Padronização e variação na TFG

A padronização mais comumente usada é que a TFG seja expressa em termos de peso corporal, embora isso suponha que a relação entre o peso corporal e a TFG seja linear, o que pode não acontecer em cães muito grandes ou muito pequenos. Contudo, podemos considerar a TFG como sendo 3,5 - 4,5 ml/min/kg em cães e 2,5-3,5 ml/min/kg para gatos (Syme & Jepson, 2017).

Em estudos feitos para avaliar a TFG pelo método da depuração da creatinina endógena, esta foi encontrada como sendo maior em cachorros e gatinhos (Lane et al., 2000) e no caso de cães adultos, dado que a creatinina é secretada em pequenas quantidades pelos túbulos renais, existe a possibilidade de sobrestimar a TFG quando medida pelo método de depuração da creatinina endógena (Izzat & Rosborough, 1989; Syme & Jepson, 2017).

3 Biomarcadores da função renal

3.1 Conceito de biomarcador

Nos últimos anos tem-se feito diversos esforços em encontrar biomarcadores que sejam suficientemente sensíveis e específicos da disfunção renal. Um biomarcador para ser considerado ideal deveria cumprir os seguintes requisitos: 1) ser detetável na urina e/ou sangue, usando métodos facilmente disponíveis e econômicos, 2) ser altamente preditivo de lesão renal, isto é, com alta sensibilidade e especificidade, 3) fornecer informações sobre a etiologia e localização da lesão conseguindo sinalizar se o dano é glomerular ou tubular por exemplo, 4) refletir a gravidade da lesão, 5) indicar se é um dano renal e/ou um processos de reparação, 6) conseguir prever a probabilidade de recuperação (Segev, 2022).

É improvável que um único biomarcador seja capaz de cumprir todos esses requisitos e fornecer todas essas informações. No entanto, há uma maior probabilidade de encontrar essas características em um conjunto mínimo de marcadores, em que cada um oferece uma parte única e específica de informação que se complementa entre si. (Segev, 2022; Hokamp & Nabity, 2016).

3.2 Biomarcadores plasmáticos

3.2.1 Ureia

A ureia é um produto do catabolismo dos aminoácidos e é sintetizada no fígado a partir da amônia, por meio do ciclo da ornitina. A excreção da ureia nos rins ocorre por filtração glomerular, e sua concentração no sangue é inversamente proporcional à TFG. No entanto, a ureia pode ser reabsorvida nos túbulos renais, e essa reabsorção pode ser comprometida em situações de diminuição do volume sanguíneo ou desidratação, resultando em aumento das concentrações de ureia no sangue (BUN) sem que a TFG tenha sido afetada. (Nelson & Couto, 2019).

Os valores de referência situam-se entre os 8 e 25 mg/dL no cão e 15 e 35 mg/dL no gato (DiBartola, 2020). A produção e excreção de ureia não são constantes e os níveis podem ter influência de vários fatores. A BUN pode aumentar após uma refeição rica em proteínas, devido a hemorragia gastrointestinal ou por um aumento do catabolismo (p.ex, fome, infecção, febre). Por outro lado, a concentração de BUN pode ser diminuída por dietas com baixo teor de proteínas, esteroides anabolizantes, insuficiência hepática grave ou desvio portossistêmico (Chew & DiBartola & Schenck, 2011).

3.2.2 Creatinina sérica (CrS)

A creatinina (Cr) é um produto de decomposição de fosfato de creatina, uma substância armazenada nos músculos para fornecer energia durante a contração muscular (Nelson et al., 2008). A creatina e a Cr se originam principalmente da biossíntese dos aminoácidos glicina, arginina e metionina. A Cr é eliminada apenas por filtração glomerular no cão e no gato (Kerl & Cook, 2005). Variações na creatinina sérica (CrS) podem ocorrer dentro de um indivíduo como resultado de alterações na massa muscular, mas essas variações são insignificantes no dia-a-dia e as mudanças na concentração de Cr em um determinado indivíduo ao longo do tempo refletem mudanças na TFG. Contudo, esta dependência da massa muscular é apontada como uma das suas principais limitações, dado que esta pode estar diminuída em animais mais velhos o que gera um fator de confusão no diagnóstico da DRC, ao poder levar à superestimação da função renal em animais com perda de massa muscular (Nabity *et al.*, 2015). A CrS também é influenciada por uma dieta rica em proteínas, apresentando um aumento pós-prandial, sendo por isso aconselhável a sua recolha após jejum de idealmente 12 horas (Finch & Heiene, 2017; Grauer, 2019)

A relação entre CrS e TFG não é linear, mas de proporcionalidade inversa, com uma distribuição de valores aproximadamente hiperbólica (Figura 3). Pelo menos 75% de perda da função renal excretora deve ocorrer antes que a CrS saia fora da faixa de normalidade. Nesta percentagem de disfunção, isto é, acima dos 75% de perda funcional, pequenas alterações na função podem produzir aumentos substanciais na CrS. Do mesmo modo, quando ainda temos um grau de função renal acima dos 50%, reduções severas na TFG apenas produzem pequenas alterações nos valores de CrS o que faz este marcador pouco sensível em estados iniciais da doença renal (Chew et al., 2011).

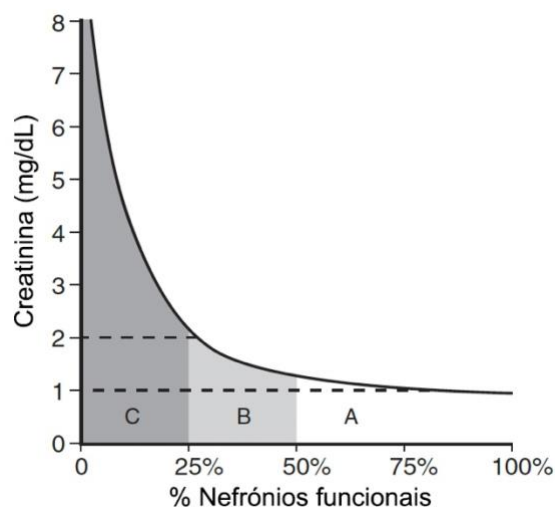


Figura 3: Relação entre a CrS e a percentagem de nefrônios funcionais (Adaptado de Chew et al., 2011)

Além disto, seu amplo intervalo de referência (IR) devido à alta variabilidade interindividual e sua variabilidade analítica pode levar a interpretações errôneas na prática clínica (Grauer, 2019; Kongtasai et al., 2022).

O IR para a creatinina plasmática é de 0,3 a 1,4 mg/dL para cães e de 0,8 a 1,6 mg/dL para gatos (IRIS, 2023) embora os intervalos de referência precisam ser individualizados para cada laboratório (Grauer, 2019). No caso do laboratório do Hospital Escolar da ULHT, os IR são de 0,5 a 1.4 mg/dL para cães e 1 a 1.8 mg/dL para gatos.

3.3 Outros biomarcadores

As limitações apresentadas tanto na BUN como na CrS, dificultam o seu uso para a detecção precoce da DRC tanto em gatos como em cães, resultando na busca de outros biomarcadores da função renal, entre os quais encontramos a cistatina C, fator de crescimento-23 de fibroblastos (*fibroblast growth factor-23*, FGF-23) e o SDMA, este último desenvolvido mais amplamente na seção a seguir dado ser o foco do nosso trabalho.

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular, que é produzida por todas as células nucleadas a uma taxa constante e cuja concentração sérica é inversamente proporcional à TFG (Williams, Dillon & Elliott, 2016; Syme & Jepson, 2017). O FGF-23 é uma proteína sintetizada nos osteócitos encarregue de regular a absorção de fósforo no plasma e o metabolismo do calcitriol e que aparece aumentada em indivíduos com DRC (Finch et al., 2103).

Adicionalmente estão a ser estudados marcadores urinários de dano e função renal que possam ajudar a localizar o dano na parte afetada do rim. Em geral a presença de proteínas de peso molecular alto e intermediário na urina (p.ex: imunoglobulinas, proteína C reativa) é indicativa de dano glomerular, enquanto proteínas e enzimas de baixo peso molecular (p.ex: N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *Retinol Binding Protein* (RBP), gama-glutamyl transferase (GGT)) na urina sugerem dano tubular devido à diminuição da reabsorção de proteínas, dano tubular direto ou ambos (Hokamp & Nabity, 2016).

4 Dimetilarginina simétrica

A dimetilarginina simétrica, ou SDMA, é uma molécula subproduto da metilação proteica que é produzida por todas as células. É o aminoácido arginina, que contém dois grupos metilo (dimetil) numa orientação simétrica (Hokamp & Nabity, 2016). O SDMA é um derivado

da metilação nuclear de resíduos da L-arginina em várias proteínas regulatórias e é liberada no citoplasma após a proteólise. Existem 3 tipos principais de arginina metilada: monometilarginina (MMA), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e o SDMA (Kakimoto & Akazawa, 1970). Enquanto o ADMA é fortemente eliminado por hidrólise enzimática, o SDMA é eliminado principalmente por excreção renal (Kakimoto & Akazawa, 1970; Nabity et al, 2015), sugerindo o SDMA como um potencial marcador endógeno da TFG (Schwedhelm & Böger, 2011; Hall et al., 2014).

4.1 Métodos de medição e valores de referência

A técnica *gold standard* para a quantificação do SDMA é a cromatografia líquida associada a espectrometria de massa (*Liquid chromatography mass spectrometry*, LC-MS). Embora extremamente precisa, pode ser cara e demorada e, portanto, inconveniente para a incluir na rotina clínica (Relford et al., 2016).

Desde 2015, a quantificação de SDMA está disponível por meio da IDEXX (IDEXX SDMA, IDEXX Laboratories, Wetherby, Reino Unido), um laboratório comercial de diagnóstico veterinário (Sargent et al, 2021). O teste IDEXX SDMA é um novo imunoensaio homogêneo de competição que usa um conjugado de glicose-6-fosfato desidrogenase e um anticorpo monoclonal anti-SDMA para quantificar SDMA em soro e plasma (Prusevich, 2015). A precisão deste teste foi confirmada pela comparação com os resultados obtidos através da LC-MS (Relford et al., 2016).

Os IR para cães e gatos foram estabelecidos seguindo as diretrizes do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2018). Foi coletado soro de 122 cães saudáveis, com idades entre 1 e 15 anos, com idade média de 4,7 anos, de ambos os sexos e raças variadas. O IR para cães adultos saudáveis foi estabelecido em $<14 \mu\text{g/dL}$, sem limite mínimo. O SDMA foi medido por LC-MS e os resultados analisados com um modelo não paramétrico, usando um intervalo de confiança de 95% (Rentko et al. 2013). Este limite superior corresponde a um decréscimo na TFG de 49% (Hall et al., 2016). O IR para SDMA sérico em gatos foi estabelecido de forma semelhante em $<14 \mu\text{g/dL}$, com amostras de 86 gatos entre os 6 e 15 anos de idade (Relford et al., 2016). Neste caso, este limite superior corresponde a uma perda de função de 40% (Hall et al., 2014)

Contudo, existem algumas variações nestes intervalos, tanto para cães como para gatos. O intervalo proposto para cães da raça Greyhounds é de 6,3 a $19,8 \mu\text{g/dL}$ e para gatos birmaneses é de 3,4 a $19,2 \mu\text{g/dL}$ (Elliott & White, 2019).

Segundo um estudo recente realizado por McKenna et al. (2020) com cães não azotêmicos, o ponto de corte de SDMA $>14 \mu\text{g/dL}$ revelou-se sensível (90%), mas inespecífico (50%) na detecção de uma diminuição $\geq 40\%$ na TFG. Este estudo propõe o limite superior de $18 \mu\text{g/dL}$ como ponto de corte ideal para a concentração de SDMA, a fim de detetar uma diminuição $\geq 40\%$ na TFG, com sensibilidade de 90% e especificidade de 83%. Ainda não está disponível um estudo paralelo em gatos (Yu et al., 2022).

4.2 O SDMA e a Taxa de Filtração Glomerular

Em 2006, foi realizada uma meta-análise com 18 estudos que envolveram um total de 2.136 pacientes humanos, nos quais foi encontrada uma alta correlação entre o SDMA e a TFG e a CrS. Isso levou à conclusão de que o SDMA tem um potencial considerável como marcador da função renal (Kielstein et al., 2006).

Num estudo posterior desenvolvido por Braff *et al.* (2014), foi avaliada a relação entre os valores de SDMA e a TFG em 10 gatos entre os 11 e os 16 anos de idade. A TFG de cada animal foi apurada pela depuração plasmática de iohexol. Foram feitas análises de regressão linear para avaliar as relações entre TFG e o recíproco do SDMA ($1/\text{SDMA}$), TFG e o recíproco da CrS ($1/\text{CrS}$) e entre a CrS e o SDMA. Foi observada uma relação linear entre a TFG e o recíproco do SDMA ($R^2 = 0,82$, $P < 0,001$), entre a TFG e o recíproco da CrS ($R^2 = 0,81$, $P < 0,001$). Também foi encontrada uma correlação linear entre o SDMA e a CrS ($R^2 = 0,73$, $P < 0,017$).

No mesmo ano, foi feito um outro estudo retrospectivo, desta vez com 21 gatos com DRC e outros 21 gatos saudáveis como grupo controlo, com o objetivo de verificar a utilidade de medir o SDMA como meio para a detecção da DRC antes do diagnóstico por medição convencional de CrS. As concentrações séricas de SDMA ($r = 0.79$) e CrS ($r = 0.77$) demonstraram uma correlação significativa com a TFG (em ambos os casos, $P < 0.001$). O SDMA aumentou antes da CrS em 17/21 gatos com DRC (média, 17,0 meses; variação, 1,5–48 meses). O SDMA sérico teve maior sensibilidade (100%) em comparação com CrS (17%), mas menor especificidade (91% versus 100%) e um valor preditivo positivo (86% versus 100%) (Hall *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que houve um aumento consistente da SDMA meses a anos antes do que o valor da CrS tenha um aumento, colocando este marcador como um potencial preditor precoce da DRC (Hall et al, 2014; Navity et al., 2015). Além disso, os resultados deste estudo sugerem que gatos não azotêmicos com concentrações de SDMA $>14 \mu\text{g/dL}$

eventualmente progridem para DRC azotêmica. Este estudo utilizou-se a depuração de iohexol para estimar a TFG e foi definida a redução $> 30\%$ da mediana da TFG nos animais controle como ponto de corte para TFG diminuída. Assim, o SDMA teve um altíssimo valor preditivo negativo (100%), indicando que gatos com SDMA $< 14 \mu\text{g/dL}$ quase certamente não têm diminuição da TFG (Hall *et al.*, 2014).

Por outro lado, foi realizado um estudo em 2015 com um grupo de 12 cães, dos quais 8 foram afetados pela nefropatia hereditária ligada ao cromossoma X (XLHN), e os outros 4 cães eram irmãos não afetados, usados como grupo de controle. O objetivo do estudo foi comparar o SDMA com a CrS e a TFG para a detecção precoce de diminuição da função renal em cães com DRC. No caso dos animais não afetados, o SDMA permaneceu estável ao longo do tempo, enquanto no grupo dos 8 cães com XLHN, o SDMA aumentou à medida que a doença progrediu, apresentando uma forte correlação com o aumento da CrS ($r = 0,95$) e a diminuição da TFG ($r = 0,95$).

É importante notar que este estudo encontrou aumentos isolados e não persistentes nos valores do SDMA, tanto em animais não afetados como nos cães com XLHN quando ainda jovens e sem decréscimo da função renal. Portanto, quando se faz uso de um ponto de corte de $\geq 14 \mu\text{g/dL}$ os autores concluíram que só deviam considerar este aumento como sendo significativo quando todos os subseqüentes resultados estão $\geq 14 \mu\text{g/dL}$ (Nabity *et al.*, 2015).

Em 2016 um novo estudo é conduzido por Hall *et al.* (2016), de esta vez com 19 cães adultos com DRC e 20 cães saudáveis como controle. Neste estudo, no grupo dos animais com DRC, o SDMA aumentou antes da CrS em 17 de 19 cães numa média de 9,8 meses. Encontrou-se também que o SDMA e CrS estava linearmente relacionadas ($r = 0,84$; $P < 0,001$). Adicionalmente, o SDMA ($r = 0,80$) e CrS ($r = 0,89$) foram significativamente relacionadas à TFG (ambos $P < 0,001$).

Contudo, quando se estudam animais não azotêmicos como o estudo realizado por McKenna *et al.* (2020), as correlações entre TFG e SDMA já não são tão fortes. Este estudo incluiu 128 cães não azotêmicos que tinham registros de medições da TFG, via depuração de iohexol, entre Setembro de 2012 e Abril de 2019. De estes animais, 75% tinham registros de CrS, com médias de 1.11 mg/dL , e 88% tinham medições de SDMA, com média de $15 \mu\text{g/dL}$. Encontrou-se que a CrS e o SDMA estavam moderadamente correlacionados com a TFG ($R^2 = 0,52$ e $0,27$, respectivamente $P < 0,001$) e a correlação entre si era fraca ($R^2 = 0,33$, $P < 0,001$). Em 52% dos casos (59 cães), o SDMA estava acima do valor de referência, quando consideramos $14 \mu\text{g/dL}$ como limite superior, com média de $17 \mu\text{g/dL}$. Dos 59 cães que tiveram

SDMA aumentado ($>14 \mu\text{g/dL}$), 54% deles, isto é, 32 cães, tinham valores de TFG que não eram considerados consistentes com doença renal, indicando uma taxa de falsos positivos de perto de 50%.

A seguinte tabela (Tabela 2) reúne os valores de correlação entre o SDMA, a CrS e a TFG de acordo com os estudos aqui descritos.

Estudo	População	Condição clínica	Correlação entre SDMA e TFG	Correlação entre CrS e TFG
Braff et al., 2014	Gatos (n=10)	4 azotêmicos e 6 não azotêmicos	$R^2 = 0,82$, $P < 0,001$	$R^2 = 0,81$, $P < 0,001$
Hall et al., 2014	Gatos (n= 21)	DRC	$r = -0,79$, $P < 0,001$	$r = -0,77$, $P < 0,001$
Nabity et al., 2015	Cães (n=8)	XLHN	$r = -0,95$	$r = -0,98$
Hall et al., 2016	Cães (n=19)	DRC	$r = -0,80$, $P < 0,001$	$r = -0,89$, $P < 0,001$
McKenna et al., 2020	Cães (n=128)	Não azotêmicos	$R^2 = 0,27$, $P < 0,001$	$R^2 = 0,52$, $P < 0,001$

Tabela 2. . Correlação da TFG com o SDMA e CrS (segundo Braff et al., 2014; Hall et al., 2014; Nabity et al., 2015; Hall et al., 2016; McKenna et al., 2020)

Com o desenvolvimento dos estudos, surge incerteza em como interpretar qualquer aumento do SDMA, especialmente quando se trata de aumentos ligeiros unicamente neste marcador e não conjuntamente com aumentos na CrS. Nesta direção, Mack *et al.* (2021) desenvolveram um estudo para avaliar (1) com que frequência um valor de SDMA recém-aumentado persistiu em testes subsequentes (persistência); e (2) para cães e gatos com aumento persistente de SDMA, com que frequência e a partir de que ponto a creatinina também ficava aumentada (concordância).

Este estudo descritivo usou dados retrospectivos para avaliar se gatos ou cães que tinham valores iniciais de SDMA (em T0) dentro do IR, seguidos por um aumento de SDMA (em T1), a seguir tinham aumento persistente de SDMA (em T2; medido de 14 dias a 18 meses após T1; Coorte de Persistência). Adicionalmente avaliou-se se estes gatos ou cães com SDMA persistentemente aumentado, tiveram um aumento da CrS até aos 24 meses a seguir (Coorte de Concordância).

A coorte de persistência foi constituída por 16.670 gatos e 16.712 cães. No grupo de animais com SDMA entre 15–19 µg/dL em T1, a probabilidade de persistência foi de 53% para gatos e 42% para cães, enquanto a CrS aumentou concomitantemente em 20% dos gatos e 18% dos cães. Isto quer dizer que 47% dos gatos com valores ligeiramente aumentados de SDMA em T1 não voltaram a apresentar este aumento em T2. De forma similar, 58% dos cães normalizaram os seus valores de SDMA em T2.

Por outro lado, dos animais que tiveram valores de SDMA dentro do IR em T1, apenas 20% dos gatos e 9% dos cães apresentaram valores aumentado na reavaliação em T2. Para gatos e cães com SDMA de 15–19 µg/dL em T1 e com aumentos persistentes em T2, a probabilidade de aumento da creatinina em T1 foi de 20% para gatos e 18% para cães, subindo para 61% e 55%, respectivamente, para aumentos nos seguintes 24 meses. Quando os valores de SDMA em T1 encontraram-se nos intervalos de 20-24 µg/dL ou ≥ 25 µg/dL, então 40% e 75% respectivamente tiveram também aumentos de CrS em T1 ou depois. Quando o SDMA em T1 foi >25 µg/dL, a creatinina aumentou em 93% dos gatos e 92% dos cães aos 24 meses.

Este estudo mostra a importância da valoração sequencial de SDMA e que a probabilidade de um animal ter estes aumentos persistentes está influenciada pela amplitude do aumento do SDMA. A maiores valores de SDMA, maior probabilidade de este aumento ser persistente (Marc *et al.*, 2021).

Segundo Grauer (2019), cães e gatos com concentrações *borderline* de CrS e/ou SDMA devem ser testados novamente; inicialmente em aproximadamente 2 semanas para confirmar o valor inicial e posteriormente aproximadamente a cada 3 meses para avaliar a estabilidade da função renal.

Um aspeto muito positivo que tem a valoração do SDMA é que este não é influenciado pela massa corporal magra e é menos variável entre as diferentes raças de cães, embora com algumas exceções como os Greyhounds e birmaneses, pelo que este biomarcador pode ser especialmente útil naqueles pacientes com pouca massa muscular ou perda muscular contínua, onde a CrS forneceria uma estimativa não confiável da TFG (Hokamp & Nabity, 2016).

4.3 O SDMA e a Doença Renal Crónica

A DRC é definida como a presença de anormalidades estruturais ou funcionais de 1 ou ambos os rins que estão presentes por um período prolongado, geralmente 3 meses ou mais (Polzin, 2011). Embora iniciado por uma variedade heterogênea de fatores familiares,

congenitos e adquiridos, o resultado final da DRC é a redução da TFG e as consequências disso para a homeostase (Nelson & Couto, 2019).

A DRC é caracterizada por uma perda de função renal irreversível e ainda que possa estabilizar por períodos, invariavelmente a condição progride, mesmo com tratamento (Bartges, 2017; Polzin, 2017).

A isostenúria (D.U 1.007-1.015, U_{Osm} 300 mOsm/kg) ocorre quando mais de 66% da população de nefrônios se torna não funcional embora a capacidade de elaborar a concentração máxima de urina seja perdida mais cedo (Chew et al., 2011). Devido à grande capacidade de reserva dos rins, pelo menos 75% da função renal precisa ser prejudicada antes que a azotemia (aumento da concentração de compostos nitrogenados não proteicos no sangue) seja detetada (Brown, 1997; Reynolds, & Lefebvre, 2013).

Em estados avançados da DRC, os mecanismos compensatórios dos rins cronicamente doentes não são mais capazes de manter funções adequadas para excretar produtos residuais; regular eletrólitos, água e homeostase ácido-base, degradar hormônios; e sintetizar hormônios endócrinos. Acontece então a retenção resultante de solutos nitrogenados; distúrbios do equilíbrio de fluidos, eletrólitos e ácido-base; e falha na produção hormonal (Chew et al, 2011).

Com base em alguns dos estudos antes mencionados, as evidências apontam a que em comparação com a CrS, SDMA pode ser um biomarcador de função renal mais sensível e fornecer informações adicionais quando usado em conjunto com CrS. Uma elevação persistente de SDMA ($>14 \mu\text{g/dL}$) em um cão ou gato com CrS $<1,4$ ou $<1,6 \text{ mg/dL}$, respectivamente, indica função renal reduzida e é compatível com um estado inicial da DRC (Grauer, 2019).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) tem trabalhado na elaboração de diretrizes internacionalmente reconhecidas para o diagnóstico e manejo da doença renal em animais de estimação. No caso da DRC, o sistema de estadiamento até 2015 era baseado nos níveis plasmáticos de creatinina, na relação de proteinúria medida pelo rácio proteína/creatinina urinária (RPCU) e na medição da pressão arterial. A IRIS reconheceu que há dados publicados suficientes sobre o SDMA como um marcador de massa renal funcional e que este pode ser introduzido no Sistema de Estadiamento da DRC da IRIS (*IRIS CKD Staging System*) juntamente com a creatinina (Elliot & White, 2019).

Este sistema de estadiamento requer pelo menos duas medições de CrS e/ou SDMA em pacientes hidratados e em jejum num período de várias semanas. Foram criados 4 grau de estadiamento para a DRC. Caso como resultado das medições resulte dois graus de estadiamento diferentes, o animal será estadiado no grau superior. Para além do estadiamento,

a IRIS também disponibilizou diretrizes para o diagnóstico e tratamento da DRC, incluindo o uso do SDMA como um marcador adicional (Anexo A, B e C) (IRIS, 2023).

Após o estadiamento, a IRIS recomenda que cães e gatos sejam subestadiados sempre que possível com base em dois outros fatores importantes: a quantidade de proteína excretada na urina e a pressão arterial sistêmica. A avaliação dessas duas variáveis é recomendada porque a proteinúria e a hipertensão arterial sistêmica podem ocorrer separadamente ou em conjunto em qualquer estágio da DRC (Elliot & White, 2019).

Quando é feito o subestadiamento em base à proteinúria, o objetivo é identificar que esta seja renal, após descartar as causas pós-renais e pré-renais. Os testes de tiras reativas de urina podem resultar em falsos positivos, portanto, deve ser considerado o uso de um teste de triagem mais específico, como o RPCU (ver Anexo D) (IRIS, 2023).

A presença de hipertensão está relacionada a um desfecho desfavorável da doença renal (Polzin, 2017). Portanto, de acordo com as diretrizes da IRIS, é recomendada a medição da pressão arterial em todos os animais com DRC. A classificação em subestádios deve ser baseada em múltiplas medições da pressão arterial sistólica, preferencialmente realizadas em diferentes visitas, em dias diferentes, ou durante a mesma visita, desde que haja um intervalo de pelo menos duas horas entre as medições (Elliot & White, 2019). Os pacientes são subestadiados de acordo com a pressão arterial sistólica, levando em consideração o grau de risco de danos aos órgãos-alvo (ver Anexo E), bem como a presença de evidências de danos ou complicações nos órgãos-alvo (IRIS, 2023).

5 Fatores que podem alterar os valores de SDMA

5.1 Fatores endógenos

Alguns fatores endógenos, como a raça, podem ter alguma influência nas concentrações de SDMA. Um estudo foi realizado com 20 cães da raça Greyhound, e descobriu-se que as concentrações de SDMA ($16,1 \pm 2,9$ vs $12,2 \pm 1,8$ $\mu\text{g/dL}$, $P < 0,001$) eram significativamente maiores em Greyhounds em comparação com outras raças. Neste estudo, 68% dos cães da raça Greyhound apresentaram valores elevados de SDMA em comparação com 5% dos animais de outras raças que apresentaram elevações de SDMA (Martinez et al., 2017).

Os gatos birmaneses são caracterizados por terem valores fisiológicos de ureia e CrS acima da média para a espécie (Paltrinieri et al., 2014). Para investigar se também havia diferenças em relação ao SDMA, um estudo foi realizado com 50 gatos desta raça e 46 gatos

de outras raças, com o objetivo de avaliar se os gatos birmaneses clinicamente saudáveis tinham concentrações normais de SDMA quando comparados com o IR para o geral da espécie. O estudo descobriu que os valores de SDMA ($12,2 \pm 2,8 \mu\text{g/dl}$) eram significativamente maiores ($P < 0,001$) em gatos birmaneses do que em gatos de outras raças ($10,3 \pm 2,5 \mu\text{g/dl}$). Com base nos dados desses animais, o estudo estabeleceu um novo IR específico para gatos birmaneses ($3,4\text{--}19,2 \mu\text{g/dl}$). Da mesma forma, as concentrações de CrS foram significativamente maiores em gatos birmaneses do que no resto da espécie (Paltrinieri et al., 2018).

No entanto, observou-se que o aumento médio na CrS foi maior do que o aumento no SDMA, e a porcentagem de gatos dessa raça que apresentaram aumento na CrS foi de 42%, enquanto aqueles com aumento no SDMA foram apenas 20%. Os autores sugerem que, embora ocorram aumentos, o valor de SDMA pode estar menos frequentemente elevado do que a CrS em gatos birmaneses saudáveis quando são utilizados intervalos de referência laboratoriais não específicos para a raça. Eles também sugerem que a análise conjunta da CrS e do SDMA ajudaria a prevenir o diagnóstico excessivo de DRC ou erros na classificação, bem como a limitar investigações clínicas e laboratoriais adicionais a animais com valores fora dos IR específicos para a raça (Paltrinieri et al., 2018).

Outro ponto a considerar é o potencial de flutuações nas concentrações de SDMA em um mesmo indivíduo. O índice de individualidade (*index of individuality*, IOI) descreve a relação (*ratio*) entre a variabilidade intra e interindividual para um teste de diagnóstico (Petersen et al., 2001). Tanto em cães quanto em gatos, o IOI para SDMA é intermédio, o que sugere que, embora possa ser utilizado um IR baseado na população, pode ocorrer que, mesmo que um valor esteja dentro do IR, este se encontre fora do valor fisiológico para esse determinado indivíduo. É importante destacar a limitação desse teste como teste de triagem ao comparar um único valor para um indivíduo com o IR publicado baseado em populações, o que enfatiza a importância do monitoramento seriado ao tentar diagnosticar a disfunção renal precoce (Kopke et al., 2018; Prieto et al., 2020).

5.2 O SDMA na Lesão Renal Aguda

A lesão renal aguda (LRA) é definida como uma redução súbita na filtração e função renal, caracterizada por hipercreatinemia e alteração no volume urinário (Legatti et al., 2018). Embora a maioria das pesquisas sobre o uso do SDMA tenha se concentrado na DRC, o uso desse marcador também tem sido explorado recentemente no diagnóstico da LRA.

Em um estudo recente que comparou os níveis de SDMA e CrS em cães saudáveis com cães com DRC no estágio 2 da IRIS (Anexo B) e LRA grau II (CrS 1,7-2,5 mg/dL) (Anexo F) ou superior, a concentração média de SDMA foi de 8,5 µg/dL, 35 µg/dL e 39,5 µg/dL, respectivamente (Dahlem et al., 2017). As concentrações séricas de SDMA foram significativamente maiores em cães com LRA ($P < 0,0001$) ou DRC ($P < 0,0001$) em comparação com cães saudáveis, embora não tenha havido diferença significativa nos valores de SDMA entre cães com LRA e DRC.

Este estudo indica, como era esperado, que o SDMA, sendo um marcador de TFG (Braff et al., 2014), está aumentado em pacientes com LRA. Os autores enfatizam que a distinção entre LRA azotêmica e a DRC deve ser baseada em outros parâmetros, como informações históricas, e não apenas na gravidade da diminuição da função renal.

Outro ponto observado foi que a concentração de creatinina sérica (CrS) foi significativamente maior em cães com LRA em comparação com os animais com DRC, embora a concentração de SDMA tenha sido semelhante entre os grupos. Os autores concluem que o SDMA pode ser adequado para identificar cães afetados por LRA ou DRC, mas não é capaz de diferenciá-los (Dahlem et al., 2017).

Da mesma forma, Loane et al. (2022) realizaram um estudo com 15 gatos saudáveis, 22 com LRA recente, 13 com uma agudização da DRC (AoC) e 19 com DRC, com o objetivo de avaliar a adequação do SDMA como biomarcador para LRA e DRC e avaliar a correlação entre CrS e as concentrações de SDMA nesses grupos.

O estudo constatou que os valores de SDMA e CrS foram significativamente mais elevados em gatos com azotemia renal (devido a LRA, AoC e DRC) em comparação com gatos controle. Este foi o primeiro estudo a comprovar que o SDMA também estava elevado em gatos com LRA. Verificou-se que não houve diferença nas concentrações séricas de SDMA entre gatos com LRA ou AoC, mas também não houve diferença significativa entre gatos com LRA e DRC. Neste estudo, a concentração sérica de SDMA foi diferente entre gatos com LRA grau IV/V AKI e gatos com LRA grau II AKI (Cowgill, 2016). Isso demonstra que, além de estar elevado em gatos com LRA, o grau de elevação nas concentrações séricas de SDMA é proporcional ao grau de disfunção renal presente (Loane et al., 2022).

5.3 O SDMA nas Neoplasias

Foi realizada uma análise para avaliar a associação entre as concentrações de SDMA e vários tipos de tumor em cães e gatos no momento do diagnóstico. Coyne et al. (2022),

conduziram um estudo retrospectivo caso-controle com 1804 animais com diversos tipos de neoplasias entre os que se encontravam casos de linfoma canino, lipomas, hemangiossarcomas, carcinomas e adenocarcinomas mamários caninos, linfomas e mastocitomas felinos.

O estudo constatou que as concentrações de SDMA foram significativamente maiores em cães e gatos com linfoma ($p < 0,0001$) em comparação com animais controle não tumorais. A *odds ratio* para concentrações aumentadas de SDMA em cães com linfoma foi de 10,0 (95% CI, 5,98–16,72) e para gatos com linfoma foi de 3,04 (95% CI 1,95–4,73). Além disso, um número significativo de casos de linfoma felino e canino teve um aumento da concentração de SDMA não associado a um aumento da concentração de Cr (92/224 para gatos, 163/307 para cães, $p < 0,001$), ou seja, no momento do diagnóstico, aproximadamente 50% dos pacientes com linfoma canino e felino apresentaram um aumento em SDMA sem aumento em CrS.

Ainda que não tenha sido encontrada uma explicação definitiva para esse aumento em SDMA, os autores mencionam duas principais hipóteses: 1) a possibilidade de haver alguma infiltração de células tumorais no parênquima renal que esteja prejudicando a TFG ou 2) a existência de uma sobreprodução de SDMA diretamente pelo tumor ou devido a fatores tumorais que estimulam a renovação de proteínas.

Embora a infiltração linfomatosa dos rins tenha sido relatada num terço dos pacientes humanos com linfoma difuso no momento da autópsia, a maioria dos pacientes não apresentavam sinais de disfunção renal nem de infiltração renal antes da morte.

Quanto à segunda hipótese, sabe-se que a PRMT5 é a principal enzima responsável pela dimetilação simétrica da arginina, o que influencia diretamente a produção de SDMA. A sobreexpressão de PRMT5 tem sido associada ao aumento da proliferação celular e à sobrevivência tanto em cânceres sólidos como em cânceres linfoides sanguíneos (Li et al., 2015), e recentemente, também foi demonstrada a sobreexpressão de PRMT5 em tecidos de linfoma canino em comparação com tecido linfóide normal ou hiperplásico (Renaldo et al., 2018). Apesar disso, ainda há uma falta de estudos que elucidem a relação entre a sobreexpressão de PRMT5 e o SDMA. No entanto, existe um potencial significativo para o SDMA ter utilidade clínica na detecção precoce da insuficiência renal em pacientes com linfoma, bem como servir como biomarcador para a sua progressão, fator prognóstico ou indicador de resposta à terapia. (Coyne et al. 2022).

5.4 O SDMA na Diabetes Mellitus

A DRC é uma das condições mais prevalentes em gatos idosos, frequentemente associada a comorbidades, sendo as mais comuns a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e a diabetes mellitus (DM). Com o intuito de investigar se essas duas doenças, independentemente da DRC, estão associadas a alterações nos níveis de SDMA em gatos, Langhorn et al. (2018) realizaram um estudo caso-controlado. Foram selecionados 94 gatos, divididos em 4 grupos: 17 com DRC, 40 com CMH, 17 com DM e 20 gatos saudáveis como grupo controle.

Conforme esperado, o grupo de gatos com DRC apresentou concentrações séricas significativamente mais elevadas de SDMA e CrS em comparação com os demais grupos, com uma mediana de SDMA de 19 (10–93) µg/dL. Em relação ao grupo de gatos com CMH, os resultados do SDMA não demonstraram diferenças significativas em comparação com o grupo controle de animais (Langhorn et al., 2018), embora um estudo realizado em humanos em 2007 tenha relatado um aumento nos valores desse marcador em pacientes com essa patologia (Dimitrow, 2007).

Um achado importante desse estudo foi a significativa diminuição nos valores de SDMA em gatos com DM em comparação com o grupo controle (7 (3–11) µg/dL versus 10 (5–15) µg/dL), acompanhada também por níveis mais baixos de CrS no mesmo grupo. Essa redução nos valores de SDMA no grupo de gatos com DM não está associada à perda de massa muscular, já que uma das vantagens desse marcador é a sua independência dos valores da massa magra (Hokamp & Nabity, 2016), mas sim considerada como relacionada à própria doença (Langhorn et al., 2018).

Foi observado em estudos que humanos com evidências de resistência à insulina apresentam concentrações séricas mais baixas de SDMA (Zsuga, 2007). Os possíveis mecanismos incluem um aumento na captação celular ou um aumento na eliminação em resposta à hiperfiltração (Zsuga, 2007). Considerando que a resistência à insulina é um fator importante no desenvolvimento da DM em gatos (Nelson & Reusch, 2014), os autores sugerem que a hiperfiltração e a diurese osmótica podem ser as possíveis causas para a diminuição nos valores de SDMA observada neste estudo. Concluem também que, embora sejam necessárias mais estudos nessa área, o SDMA pode ser menos preciso como um teste de diagnóstico precoce da DRC em gatos com DM (Langhorn et al., 2018).

5.5 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é uma doença causada pelo aumento excessivo na produção de hormona T₄ devido à função anormal da glândula tireoide (Mooney & Peterson, 2015) e é a endocrinopatia que mais afeta gatos a partir da meia-idade (Scott-Moncrieff, 2015). A presença de hipertireoidismo num animal pode dificultar o diagnóstico de uma DRC concomitante dado que esta condição aumenta a TFG (Vaske et al., 2016) e diminui a massa muscular (Peterson et al., 2016). Até ao momento não existe nenhum teste que possa, com segurança, prever quais os animais que tendo hipertireoidismo, também cursam com uma DRC mascarada (Peterson et al., 2018).

O fato de o SDMA não ser influenciado pela massa muscular poderia sugerir este marcador como mais fiável para o diagnóstico de DRC num caso de hipertireoidismo. Contudo, o SDMA é resultado do catabolismo intracelular e é excretado quase exclusivamente pelos rins e, devido a isto, é influenciado tanto pelo fluxo sanguíneo renal como pelo catabolismo basal, ambos afetados pelas hormonas tiroideas. Embora se tenha investigado nesse sentido, ainda não existe um consenso enquanto a influência da disfunção tireoidea e o seu tratamento sobre a interpretação clínica do SDMA (Yu et al. 2022).

Em pacientes humanos com doenças da tireoide, os derivados de L-arginina estão aumentados tanto no hipertireoidismo (Ittermann et al., 2016) quanto no hipotireoidismo em comparação com os pacientes controlo (Arikan et al., 2007). Num estudo com cães com hipotireoidismo, tanto a Cr como o SDMA encontravam-se elevados pré-tratamento em 30% e 50% dos animais respetivamente. No entanto, a seguir ao tratamento com Levotiroxina, a grande maioria dos cães normalizaram os seus valores.

Peterson et al. (2018) elaboraram um estudo, com 262 gatos com hipertireoidismo e 206 gatos clinicamente normais de mesma idade, com o objetivo de investigar o SDMA como um potencial marcador de uma DRC mascarada em gatos com hipertireoidismo. Os animais que foram selecionados tinham de ser não azotêmicos, receber o tratamento com radioiodo (¹³¹I) e ser seguidos, numa média de 6 meses, para posteriores avaliações de vários parâmetros, entre eles os renais.

A seguir ao tratamento com ¹³¹I, 42 gatos (16%) desenvolveram azotemia e 220 (84%) mantiveram-se não azotêmicos. A seguir, foram divididos, de acordo a isto, em "pré-azotêmicos" e "não-azotêmicos". Gatos com hipertireoidismo, antes do tratamento, apresentaram concentrações séricas mais baixas de Cr e SDMA do que gatos clinicamente normais e estes valores aumentaram nestes animais após o tratamento com ¹³¹I, sendo que as

concentrações pós-tratamento foram todas maiores do que as concentrações nos gatos clinicamente normais. Dos animais que desenvolveram a seguir azotemia, só 33% tinham valores elevados de SDMA pré-tratamento. Os autores concluíram que as concentrações de SDMA pré-tratamento tinham baixa sensibilidade (33,3%), mas alta especificidade (97,7%) para detectar azotemia renal mascarada. Este estudo encontrou uma fraca relação positiva ($r = 0.325$, $P < 0.001$) entre o SDMA e a Cr pré-tratamento e uma relação moderada ($r = 0.664$, $P < 0.001$) no seguimento de 6 meses em média (Peterson et al., 2018).

Posteriormente, um segundo estudo semelhante, com um grupo menor de animais, também achou baixa sensibilidade (15,4%) e boa especificidade (94,4%) ao SDMA para o diagnóstico da azotemia pós-tratamento, sugerindo que as alterações nas concentrações de SDMA em animais não tratados eram principalmente influenciadas pela TFG (DeMonaco et al., 2020).

Entretanto, Buresova et al. (2018) encontraram dados contraditórios em relação à especificidade do SDMA na detecção de disfunção renal e onde nenhuma relação significativa foi encontrada entre o SDMA e a TFG antes nem a seguir ao tratamento com radioiodo. Além disso, também não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre o SDMA e a Cr, antes a após tratamento.

Existe, portanto, resultados discordantes respeito à relação entre o SDMA, a Cr e a sua função no diagnóstico da disfunção renal em casos de hipertireoidismo que apoiam a hipótese de que existem fatores extra-renais que interferem na especificidade deste marcador em gatos com esta doença endócrina. Com base nos limitados estudos existentes, tudo parece indicar que existe uma complexa relação entre a disfunção tireoidiana, a doença renal e o SDMA (Yu et al., 2022).

Parte III Relatório de descrição dos casos clínicos

1 Materiais e Métodos

Foram selecionados cinco casos clínicos nos quais o SDMA foi avaliado e utilizado como parte das ferramentas para o diagnóstico/estadiamento de doença renal. A autora acompanhou parcialmente esses casos, mas devido à sua natureza crônica e extensão ao longo do tempo, foram coletadas informações clínicas tanto anteriores à data de início do estágio quanto posteriores à sua finalização.

A escolha de cada caso clínico não se baseou em serem casos clássicos de DRC ou qualquer outra nefropatia, mas sim pelo fato de terem utilizado o SDMA como um auxiliar de diagnóstico e em especial devido a que em alguns casos, foram observadas alterações no SDMA que não refletiam o estado real da função renal.

A coleta de dados foi realizada pela autora, sendo que os dados posteriores ao estágio foram gentilmente fornecidos pelo Hospital para acompanhamento destes. Os dados foram recolhidos do *software* BVET ao longo do período de estágio e todos os resultados de exames complementares de diagnóstico inseridos nesta dissertação foram também gentilmente cedidos pelo Hospital Escolar.

É relevante destacar que este relatório foi elaborado sem causar interferências no funcionamento regular do hospital em questão. Nenhum procedimento desnecessário foi realizado nos animais com o objetivo de desenvolver e concluir este relatório.

2 Apresentação dos casos

2.1 Caso clínico 1: BRAD

Identificação do Paciente

O Brad é um gato persa macho, esterilizado, com 9 anos de idade.

Anamnese e Motivo de Consulta

O gato coabita com outros 4 felinos e foi adotado há 5 anos. No momento da adoção, os testes para FIV/FELV apresentaram resultados negativos. Foi levado à consulta devido a emagrecimento progressivo, sinais de náusea e aumento da ingestão de água (polidipsia). Não

foi possível confirmar poliúria devido à convivência com outros gatos. No mesmo dia, o gato foi encaminhado de outro centro de atendimento médico-veterinário (CAMV) com uma carta de referência e resultados de análises sanguíneas.

Estas análises sanguíneas revelaram uma anemia moderada, não regenerativa, e uma leve leucopenia. Além disso, foi observada hiperfosfatemia (9,3 mg/dL; IR: 2,7-7 mg/dL)¹, hipercalcemia (13 mg/dL; IR: 9 - 11,9 mg/dL), azotemia com níveis de BUN de 80 mg/dL (IR: 11-33 mg/dL) e níveis de CrS de 1,93 mg/dL (IR: 1-1,8 mg/dL). A atividade da enzima GGT estava no limite superior e os níveis de T4 estavam no limite inferior (IR: 10-50 nmol/L). Através do refratômetro foi medida a DU (1.020) antes da administração de fluidos. O valor do pH urinário foi de 6, não foram observados sedimentos na amostra e não houve presença de leucócitos ou cristais na urina. Teste Uriscreeen® (Uranotest®), teste *screening* de infecções bacterianas catalase positivas, com resultado negativo. No outro CAMV, o gato recebeu fluidoterapia intravenosa com solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9%, além da administração também intravenosa de buprenorfina, maropitant e omeprazol.

Exame físico

O animal apresentava mucosas rosadas, com um tempo de repleção capilar (TRC) inferior a 2 segundos. A auscultação cardíaca e pulmonar (ACP) estava normal, e a palpação abdominal revelou um acúmulo significativo de fezes, sem presença de dor abdominal. Normotérmico com linfonodos normodimensionados. Peso de 2,700 Kg. O exame de estado geral não registou outras alterações dignas de registro.

Lista de problemas:

Perda de peso progressiva, náusea, polidipsia, anemia moderada, azotemia.

Diagnósticos diferenciais:

DRC, diabetes mellitus, hipertiroidismo, IBD, hepatopatia crônica, neoplasia.

Plano de diagnóstico:

Repetir hemograma completo, ionograma e fazer medição do SDMA. Realizar ecografia abdominal.

¹ Todos os IR utilizados nos casos clínicos têm como base os valores de referência do laboratório do Hospital Escolar da ULHT.

Exames complementares de diagnóstico

No hemograma, foram observados sinais de anemia normocítica e normocrômica, com um hematócrito (Ht) de 17,5%, sem sinais de regeneração. No ionograma, foi notada uma leve hipernatremia (Na^+ : 166 mmol/L; IR: 150-165 mmol/L). Os testes para FIV/FeLV apresentaram resultados negativos. As medições de BUN e CrS não foram realizadas. O teste de SDMA revelou um valor de 14 $\mu\text{g/dL}$ (IR: 0-14 $\mu\text{g/dL}$).

Na ecografia, foi observada uma ecogenicidade cortical variável nos rins, com atenuação da diferenciação corticomedular. Além disso, foram identificadas várias lesões anecoicas, indicativas de rins poliquísticos em estágio avançado, juntamente com a presença de um quisto hepático de grandes dimensões.

Diagnóstico presuntivo

DRC secundária a rins poliquísticos

Plano terapêutico:

Foram iniciados fluidos intravenosos com NaCl 0,9%. Além disso, foi recomendado iniciar uma dieta renal, utilização de Pronefra®², com uma dose de 0,75 mL PO BID, juntamente com Wenefro®³, administrado como uma bombada PO BID durante as refeições até indicações em contrário. Para a semana seguinte, foi indicado o início do tratamento com darbepoetina alfa (Aranesp®), com uma dose de 0,25-1 $\mu\text{g/Kg}$, administrado por via subcutânea (SC). Essa terapia foi indicada com uma frequência semanal até que o Ht normalize. Recomendou-se também a utilização duma solução rectal, com dioctilsulfosuccinato de Sódio (0,01 g/frasco) e sorbitol (13,40 g/frasco) (CLYSS-GO®) para auxiliar na resolução do acúmulo de fezes. Além disso, foi sugerida a administração de ferro por via intramuscular, na dose de 50 mg por gato.

Acompanhamento do caso:

Uma semana depois, o Brad apresentou-se em consulta para receber administração de Aranesp®, na dose de 0,5 $\mu\text{g/Kg}$ via SC. Tinha aumentado 100 g de peso apresentando um peso de 2,800 Kg. Foi indicado voltar numa semana para a seguinte administração do Aranesp®.

² Pronefra: suplemento alimentar a base de óleo vegetal refinado (azeite e copra), carne e derivados animais (aves domésticas), carbonato de cálcio 3,6 %, proteína de peixe hidrolisada 1,9 %, quitosano 1 %, carbonato de magnésio 1 %.

³ WeNefro: suplemento alimentar a base *Rheum officinale* (Ruibarbo), *Crataegus oxyacantha* (Espinheiro Alvar), Carbonato de Cálcio, *Plantago ovata* (Psílio), Carbonato de Magnésio, Vitamina B6, Vitamina B9 (Ácido Fólico), Vitamina B12.

Na semana seguinte, o animal voltou para receber o Aranesp®, na dose de 0,5 µg/Kg SC. Continuou com um discreto ganho de peso e em consulta pesou 2,880 Kg.

Transcorridas duas semanas, o Brad volta a consulta para repetir análises e verificar necessidade de manutenção de darbepoetina. Foi relatado que mantinha o apetite e que tinha aceitado bem a mudança de dieta. A tutora referiu a presença de PU/PD e comportamentos de eliminação inadequada. Ao exame físico apresentava uma condição corporal de 3/5, mucosas discretamente hipocoradas, sem sinais de ulceração na cavidade oral nem presença de halitose. O animal pesou 3,020 Kg e a pressão arterial estava em 135/99. Foi colhida amostra sanguínea para realização de hemograma, painel V (CrS, BUN, ALT, ALP, GLU e PT), albumina e SDMA. Apresentava uma ligeira anemia normocítica normocrômica não regenerativa com Ht de 24,9% (IR: 30,3 - 52,3%), BUN aumentada de 44 mg/dL (IR: 13 – 33 mg/dL), a CrS dentro dos valores de referência (IR: 1,0 - 1,8 mg/dL) e um SDMA de 15µg/dL (IR: 0 – 14 µg/dL). Sem outras alterações dignas de registo.

Nas duas semanas seguintes passou a receber a Aranesp®, na dose de 0,5 µg/Kg via SC semanalmente e na terceira semana a dose foi mudada para 0,25 µg/Kg via SC. Para a quarta semana, foi feita nova colheita de amostra sanguínea para hemograma e bioquímicas. Os valores da linha vermelha tinham tido uma melhoria e o Ht estavam dentro do IR (37,0%; IR: 30,3 - 52,3%) mas a apresentava azotemia com valores aumentados de BUN (50 mg/dL; IR: 13 – 33 mg/dL) e CrS (2,2 mg/dL; IR: 1,0 - 1,8 mg/dL).

Retornou 2 semanas depois para receber a Aranesp®, na dose de 0,1 µg/Kg SC. O animal encontrava-se um bom estado físico e de hidratação e foi relatado que mantinha bom apetite em casa. Foi indicado voltar em duas semanas para reavaliação.

Na consulta seguinte, o gato recebeu uma nova administração de Aranesp®, desta vez na dose de 0,2 µg/Kg SC. Foi realizada uma nova colheita sanguínea para reavaliação, e o hemograma não apresentou alterações significativas.

O Brad retornou 4 semanas depois para receber mais uma aplicação de Aranesp®. No entanto, voltou à consulta 10 dias depois com queixas de perda de peso. No exame físico, foram observados sinais de gengivite, mas sem úlceras bucais. Durante a anamnese, constatou-se que o gato apresentava dificuldades para mastigar o alimento. Como plano terapêutico, foi instituída a administração de laurato de nandrolona na dose de 0,5 mg/kg por via intramuscular, a cada 21 dias. Marcou-se nova consulta em 3 semanas para nova administração de nandrolona e darbepoetina alfa.

Ao seu retorno em 3 semanas a tutora relatou alterações na coloração da urina do Brad e no exame físico continuava a mostrar sinais de gengivite. Foi feita nova avaliação sanguínea e colheita de urina por cistocentese para urianálise. O hemograma revelou sinais de anemia ligeira normocítica normocrômica (Ht 21%; IR: 30,3 - 52,3%), sem sinais de regeneração. Apresentava azotemia marcada com valores aumentados de BUN (67 mg/dL; IR: 13 – 33 mg/dL) e CrS (2,5 mg/dL; IR: 1,0 - 1,8 mg/dL) e ligeira hiperfosfatemia (7,3 mg/dL; IR: 2,7-7 mg/dL). A urianálise revelou isostenúria (DU: 1011; IR: 1035-1060), hematúria e lipúria ligeira, para além de bacteriúria pelo que a amostra foi enviada para urocultura. Esta revelou a presença de *Escherichia coli*. Como plano terapêutico foi instituída antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico 40mg+10mg (Clavucil®), 1 comprimido BID por 5 dias, foi indicado repetir a urocultura em 7 dias e voltar a administrações semanais de Aranesp® dado que o Ht tinha baixado novamente.

No acompanhamento da semana seguinte, realizou-se a coleta de urina para exame tipo II e uma nova urocultura. Durante o exame físico, observou-se que Brad não apresentava alterações significativas, exceto por uma leve gengivoestomatite. Na anamnese, constatou-se que o gato mantinha seu comportamento habitual, estava alerta e bem-disposto. A medicação Aranesp® foi mantida, desta vez na dose de 1µg/Kg, assim como o Clavucil®, na mesma dose, aguardando o resultado da urocultura para suspender o medicamento caso esta seja negativa, o que ocorreu.

Uma semana depois, Brad retornou para uma nova consulta a fim de receber uma nova administração de Aranesp®. Na anamnese, a tutora relatou que o paciente estava bem e estável, com alimentação satisfatória, sem sinais de infecção do trato urinário (ITU) mas mantendo a PU/PD. Durante o exame físico, observou-se um estado geral regular, com CC de 2-3/5 com um peso de 2,730 Kg. ACP normal. Na palpação abdominal, não foram encontradas anormalidades.

No entanto, três dias depois, o paciente foi levado ao hospital de urgência devido a uma piora significativa em seu estado clínico. Apresentava-se extremamente prostrado, recusando-se a comer ou beber água. Foi diagnosticada desidratação grave, com uma perda de líquidos correspondente a 8% do seu peso corporal. Os resultados do hemograma revelaram uma leve anemia normocítica normocrômica, com um hematócrito de 31,5%, sem evidências de regeneração. Observou-se também uma neutrofilia com desvio à esquerda. O gato apresentava acidemia devido a uma acidose metabólica primária, com níveis de bicarbonato de 10 mmol/L (IR: 22,0 - 24,0 mmol/L). A azotemia agravou-se, com níveis de BUN em 75 mg/dL (IR: 13 -

33 mg/dL) e CrS em 3,3 mg/dL (IR: 1,0 - 1,8 mg/dL). Com base nesses resultados, o plano terapêutico passou a uma fase de cuidados paliativos e consistiu em iniciar o tratamento com citrato de maropitant (Cerenia®) na dose de 1 mg/kg SID, administrar Wecysto®⁴ na dose de 2 ml por dia e fornecer fluidos subcutâneos (150 mL NaCl 0.9 %) durante as administrações de Aranesp® e mirtazapina na dose de 1.9 mg cada 48 horas (Mirataz®).

O Brad voltou 3 dias depois para ser internado e receber fluidoterapia. Apresentava desidratação acima de 10% com mucosas secas e pálidas. Valores de BUN > 140 mg/dL (IR: 13 - 33 mg/dL), CrS em 7,26 mg/dL (IR: 1,0 - 1,8 mg/dL) e fósforo > 18 mg/dL (IR: 2,7-7 mg/dL). A urianálise revelou isostenúria (DU 1010; IR: 1035-1060), proteinúria; piúria e bacteriúria compatíveis com infecção do trato urinário e/ou genital e o resultado da urocultura revelou presença de *E. coli*. Recomendou-se manter o Mirataz, o Pronefra, iniciar antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico 40mg+10mg (Clavucil®), 1 comprimido BID por 5 dias, WeConfort®⁵, 1 cápsula em dias alternados, e ser reavaliado em 3 dias. Contudo 2 dias depois o animal veio a óbito.

Segue-se um resumo da evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN para o caso de Brad.

Data	SDMA (µg/dL) IR <14 µg/dL	CrS (mg/dL) IR: 1,0 - 1,8 mg/dL	BUN (mg/dL) IR: 13 - 33 mg/dL
2022-08-12	14	1,93	80
2022-09-09	15	1,4	44
2022-10-10	-	2,2	50
2023-01-04	-	2,5	67
2023-01-23	-	3,3	75
2023-01-26	-	7,26	> 140

Tabela 3. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Brad durante o período descrito.

2.2 Caso clínico 2: CAJU

Identificação do Paciente

O Caju é um gato macho de raça Comum Europeu com 3 anos de idade castrado.

⁴ WeCysto: suplemento alimentar a base de N-Acetil-Glucosamina, Ácido Hialurônico, Óleo de Peixe (Omega 3 EPA DHA), L-Triptofano e L-Teanina.

⁵ WeConfort: Suplemento alimentar a base de Óleo de Peixe (Ómega-3 concentrado em EPA), *Cannabis sativa*, extrato seco concentrado de *Harpagophytum procumbens*

Anamnese e Motivo de Consulta:

Animal sem historial prévio de doença, a exceção de uma gastroenterite aos 4 meses de idade, apenas fez visitas ao hospital para vacinações, desparasitações e orquiectomia em 2021. Animal indoor, coabita com mais 3 gatos. Segundo a tutora, nos últimos 5 meses, o paciente tem apresentado episódios de vômito ou regurgitação. Além disso, houve perda de peso. Inicialmente, a tutora tentou tratar o problema com levedura de cerveja, mas os episódios aumentaram em frequência. Não há relato de diarreia. O comportamento do gato não apresentou alterações significativas. O animal já havia comparecido à consulta um mês antes devido a estes episódios de vômito ou regurgitação. Naquela ocasião, foram realizados exames laboratoriais de sangue (hemograma e bioquímica) e radiografia, os quais não apresentaram alterações dignas de nota. Naquela consulta, o paciente pesava 4,770 kg. O diagnóstico presuntivo foi de gastrite, e o plano terapêutico recomendado incluiu o uso de sucralfato na dose de 50 mg/kg por PO BID por 7 dias (1,25 ml de Ulcermin® em suspensão oral), e citrato de maropitant na dose de 1 mg/kg por PO SID (1/3 do comprimido de Cerenia® 16 mg). Na noite anterior à atual consulta, o animal apresentou vômito com conteúdo biliar, e durante o mesmo dia, ocorreu outro episódio de vômito com conteúdo alimentar. A tutora também relatou dificuldades ocasionais na preensão de alimento.

Exame físico:

Animal alerta e responsivo a estímulos, com CC de 2.5/5. Peso 4,400 Kg. Presença de gengivite. Devido ao estado agressivo do animal, não foi possível continuar a realizar o exame físico.

Lista de problemas:

Vômito, perda de peso progressiva, gengivite.

Diagnósticos diferenciais:

Complexo estomatite/gengivite, urolitíase, lesão renal aguda, gastrite, nefropatia, doença hepática.

Plano de diagnóstico:

Repetir hemograma, painel V, albumina, GGT. Agendar ecografia abdominal sob sedação.

Exames complementares de diagnóstico

As análises bioquímicas revelaram azotemia presente com BUN 49 mg/dL (IR: 13 - 33 mg/dL), CrS em 3,0 mg/dL (IR: 1,0 - 1,8 mg/dL).

A ecografia revelou pielectasia moderada (10mm) secundária a aparente obstrução parcial por cálculo ureteral de cerca de 1,7mm localizado a meio do percurso do ureter esquerdo até ao rim.

Diagnóstico presuntivo:

Obstrução ureteral parcial secundária a urólito.

Plano terapêutico:

O animal foi internado por 24 horas para receber fluidoterapia com Lactato Ringer (8,4 ml/h IV) e controle da dor com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg TID (0,3 ml IV) e citrato de maropitant 1 mg/kg SID (0,44 ml IV). Foi realizada uma nova dosagem de BUN (42 mg/dL; IR: 13 - 33 mg/dL) e CrS (2,6 mg/dL; IR: 1,0 - 1,8 mg/dL), mostrando uma leve melhora. O SDMA foi medido pela primeira vez, resultando em 20 µg/dL (IR < 14 µg/dL). A urinálise revelou hematúria e lipúria ligeira, enquanto a DU foi medida em 1017 (IR: 1035-1060) com valor de pH de 5.0. Não houve evidência de proteinúria, com uma ratio proteína/creatinina urinaria (RPCU) de 0,08 (IR < 0,4).

Acompanhamento do caso:

Uma semana depois, Caju retornou para uma consulta de acompanhamento. A tutora relatou que o animal estava bem disposto e mostrava melhora em seu comportamento, embora ainda apresentasse um apetite seletivo. Caju continuou recebendo buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg por via oral transmucosa TID. Além disso, após receber alta, iniciou o tratamento com citrato de maropitant na dose de 1 mg/kg por via oral SID, durante 5 dias (Cerenia® 4mg). Nessa mesma consulta foi realizada uma radiografia, a qual não apresentou sinais de cálculos radiopacos. Foi recomendada uma mudança para uma ração urinária e tutora foi orientada a retornar para reavaliação em 3 meses ou antes, caso haja recorrência do quadro.

A seguir apresenta-se a evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do paciente.

Data	SDMA (µg/dL) IR <14 µg/dL	CrS (mg/dL) IR: 1,0 - 1,8 mg/dL	BUN (mg/dL) IR: 13 - 33 mg/dL
2023-02-17	-	1,4	31
2023-03-10	-	3,0	49
2023-03-16	20	2,6	42

Tabela 4. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Caju durante o período descrito.

2.3 Caso clínico 3: CHUKY

Identificação do Paciente

Cão macho castrado de pequeno porte, raça Yorkshire, de 6 anos de idade.

Anamnese e Motivo de Consulta

O animal coabita com outros 3 cães. Apresenta um quadro de dermatite atópica responsiva ao tratamento com dieta hipoalergênica e uso semanal de shampoo Kimiderm. Não está em uso de medicação adicional. O paciente possui histórico de prurido principalmente na região abdominal, mas também teve episódios de prurido na região dos ouvidos. Além disso, tem apresentado tosse seca com frequência, principalmente pela manhã, por um período de 4 meses. O animal foi levado a consulta para vacinação contra a Leishmaniose.

Exame físico

Animal alerta e responsivo. Peso 4,500 Kg. Apresenta uma quantidade significativa de placa bacteriana nos molares e pré-molares. Além disso, há a presença de halitose e mucosas orais congestivas, porém bem hidratadas. A auscultação cardíaca e respiratória não revelou nenhuma alteração.

Lista de problemas:

Gengivite, halitose, tosse seca.

Sendo esta uma consulta de rotina não existia um plano diagnóstico específico pelo que se procedeu a fazer análises sanguíneas gerais e teste de descarte de Leishmaniose. Também não fora analisada uma lista de diagnósticos diferenciais pelos mesmos motivos.

Exames complementares de diagnóstico

Realizou-se a colheita de sangue para a realização de hemograma e bioquímicas, incluindo albumina, GGT, Pâncreas V e SDMA. O hemograma não apresentou alterações relevantes a não ser o Ht (57,2%; IR: 37,3 - 61,7%) e hemoglobina (19,3 g/dL; IR: 13,1 - 20,5 g/dL) perto do limite superior. No entanto, foi observado um aumento nos níveis de BUN (45 mg/dL; IR: 6 - 25 mg/dL), enquanto os níveis de CrS estavam dentro dos valores normais (1,1 mg/dL; IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). O resultado do SDMA indicou uma concentração acima do valor máximo (18 µg/dL; IR: < 14 µg/dL). O teste rápido (*snap*) de *Leishmania* apresentou resultado negativo.

Diagnóstico presuntivo:

DRC grau I

Plano terapêutico:

Foi indicado iniciar uma ração renal. Também foi aconselhada a tutora a marcar consulta com dermatologia para reavaliação da dermatite e cardiologia devido à tosse seca.

Acompanhamento do caso:

O animal retornou à consulta após um período de 3 meses. A tutora relatou que a alimentação que oferece ao cão consiste em metade dieta renal e metade dieta hipoalergénica mas desde que iniciou a dieta renal, o Chucky tem apresentado fezes pastosas. No entanto, ele tem se alimentado bem e não apresenta episódios de vômito. Durante o exame físico, não foram observadas alterações relevantes. Foram coletadas amostras de sangue para a realização de diversos exames, incluindo hemograma, cPLI, fósforo, albumina, CrS, SDMA e ionograma. Os resultados do hemograma e do ionograma não apresentaram alterações significativas. Os valores de cPLI estavam dentro dos parâmetros normais, com níveis inferiores a 200 µg/L. Além disso, os níveis de fósforo e albumina também estavam dentro dos valores de referência. A CrS encontrava-se dentro da faixa de normalidade (1,2 mg/dL; IR: 0,5 - 1,4 mg/dL) e o SDMA retornou aos valores normais (12 µg/dL; IR <14 µg/dL). Devido aos resultados das análises não indicarem doença renal, foi recomendado à tutora que mantivesse a dieta hipoalergénica e começasse a retirar gradualmente a dieta renal.

O Chucky retornou à consulta cerca de 3 meses depois para uma reavaliação dos níveis de CrS e SDMA. Tanto a CrS (1,2 mg/dL; IR: 0,5 - 1,4 mg/dL) quanto o SDMA (10 µg/dL; IR <14 µg/dL) encontravam-se dentro dos valores normais.

Data	SDMA (µg/dL) IR <14 µg/dL	CrS (mg/dL) IR: 0,5 - 1,4 mg/dL	BUN (mg/dL) IR: 6 - 25 mg/dL
2022-11-21	18	1,1	45
2023-02-17	12	1,2	-
2023-06-02	10	1,2	-

Tabela 5. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Chucky durante o período descrito.

2.4 Caso clínico 4: LIRIA

Identificação do Paciente:

A Liria é uma gata fêmea esterilizada, raça siamesa, com 14 anos de idade.

Anamnese e Motivo de Consulta:

A Liria coabita com outros cães e gatos e vive exclusivamente dentro de casa. Há dois anos, durante um check-up geriátrico, foi diagnosticada com doença renal. Na primeira consulta neste hospital, os valores de CrS estavam elevados, registrando 2,2 mg/dL (IR: 0,9 - 1,9 mg/dL)⁶ e BUN de 26 mg/dL (13 - 33 mg/dL). Dois meses depois, numa consulta de reavaliação, os valores de CrS ainda se mantinham acima do normal, com (2,1 mg/dL; IR: 0,9 - 1,9 mg/dL). Foi realizada então uma ecografia que não evidenciou nenhuma anormalidade nos rins nem em nenhum outro órgão. Foi feita uma urianálise, a qual mostrava com única alteração hematúria com 20-30 eritrócitos/campo 400x (valor normal: <5/campo 400x). Contudo foi mantida em dieta renal até a data da atual consulta. A Liria ocasionalmente apresentava episódios de vômito, nos quais eram observadas bolas de pelos e, por vezes, conteúdo alimentar. Devido ao fato de partilhar a caixa de areia e os potes de água com outro gato, o tutor não conseguia precisar se havia PU/PD. Com histórico de perda de peso. Três meses depois, voltou a medir a CrS e fez primeira medição de SDMA. O valor da CrS estava em 1,8 mg/dL, embora dentro do parâmetros do laboratório do Hospital da ULHT (0,9 - 1,9 mg/dL), encontrava-se fora do intervalo recomendado pela IRIS (< 1.6 mg/dL). O valor de SDMA estava também aumentado (24 µg/dL; IR < 14 µg/dL). O motivo da atual consulta foi fazer um controlo da DRC dado que já tinham transcorrido aproximadamente ano e meio do anterior controlo.

⁶ Valores referenciais do laboratório do Hospital Escolar da ULHT na data do exame.

Exame físico

O estado geral é bom, com a paciente alerta e responsiva a estímulos. Peso: 4,220 Kg. Mucosas estão rosadas e o TRC < 2 segundos. Observou-se sinais de gengivite. O exame abdominal não revelou dor à palpação, nem a presença de massas ou órgãos palpáveis.

Lista de problemas:

DRC (diagnóstico prévio), gengivite, perda de peso.

Diagnósticos diferenciais:

DRC, complexo gengivite/estomatite, hipertireoidismo, nutrição hipoproteica

Exames complementares de diagnóstico:

Como parte da reavaliação do caso, foram coletadas amostras sanguíneas e urina para hemograma, painel V, albumina, fósforo, ionograma, SDMA, urianálise e RPCU.

O hemograma não apresentava alterações. A BUN encontrava-se no limite inferior (13 mg/dL; IR: 13 - 33 mg/dL) e a CrS abaixo do limite (0,9 mg/dL; IR: 1,0 - 1,8 mg/dL). O SDMA estava em 7 µg/dL (IR < 14 µg/dL).

Diagnóstico presuntivo:

No momento atual não há nenhum indício de doença renal.

Plano:

Recomendou-se ao tutor que aumentasse a ingestão de proteínas, uma vez que o animal havia sido submetido a uma dieta hipoproteica por um longo período de tempo. Além disso, foi aconselhado que retornasse em 6 meses para uma nova reavaliação.

Acompanhamento do caso:

A Liria retornou à consulta 4 meses depois devido a um otôtematoma no ouvido esquerdo. Além desse problema, o animal estava bem, sem alterações na alimentação, ingestão de água e nos padrões de urina e defecação. Não foram observados comportamentos diferentes. Foram repetidas as análises sanguíneas (hemograma, albumina, painel V e SDMA) e foi coletada urina para urinálise. Os resultados das análises estavam todos dentro da faixa de normalidade, incluindo o SDMA, que apresentou um valor de 11 µg/dL (IR < 14 µg/dL).

Data	SDMA (µg/dL) IR <14 µg/dL	CrS (mg/dL) IR: 1,0 - 1,8 mg/dL	BUN (mg/dL) IR: 13 - 33 mg/dL
2021-05-12	-	2,2	26
2021-07-08	-	2,1	20
2021-10-19	24	1,8	-
2023-02-08	7	0,9	13
2023-05-30	11	1,0	22

Tabela 6. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Liria durante o período descrito.

2.5 Caso clínico 5: PINGO

Identificação do Paciente

Cão macho raça Yorkshire, 14 anos, castrado.

Anamnese e Motivo de Consulta

O Pingo é um cão dócil que coabita com outros 4 cães. Apresenta um histórico de tártaro dentário severo e passou por um procedimento odontológico no início de 2021. Desde o mesmo ano, tem apresentado vômitos intermitentes com um episódio de pancreatite em que precisou internamento por 2 dias. Além disso, foi identificada com insuficiência da válvula mitral (B1). A partir de março de 2021, tem apresentado consistentemente níveis elevados de BUN acima de 45 mg/dL (IR: 6 - 25 mg/dL) e CrS acima de 1,8 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). A meados de 2021, foi diagnosticado com DRC IRIS grau II (sem hipertensão; sem proteinúria). Contudo, em Outubro desse ano, a medição de SDMA resultou em 9 µg/dL (IR < 14 µg/dL), a CrS em 1,2 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL) e a urina tipo II não revelou nenhuma alteração significativa. A avaliação ecográfica feita nessa altura encontrou algumas alterações compatíveis com DRC (ecogenicidade da cortical aumentada e com diferenciação corticomedular atenuada e presença de quistos corticais bilaterais). Com base nesses resultados, o estadiamento da DRC foi reavaliado e considerado grau I. Em março de 2022 voltou de urgência por episódios de tremores e tosse não produtiva. Nessa ocasião a BUN e a CrS apresentavam-se novamente elevadas com BUN 46 mg/dL (IR: 6 - 25 mg/dL) e CrS de 1,6 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). A tutora relatou que o cão apresenta espasmos sem perda de consciência e também menciona que o animal tem dormindo mais do que o habitual. O paciente foi levado à consulta para reavaliação do quadro renal, tendo feito no mesmo dia uma consulta com cardiologia, para avaliar possível

intervenção odontológica (destartarização e remoção de tecido gengival). O diagnóstico do cardiologista foi de Doença Degenerativa Mixomatosa da Válvula Mitral (DDMVM) com classificação ACVIM B1.

Exame físico

Ao exame físico apresentou-se ambulatorio, alerta e responsivo. Turgor cutâneo normal com TRC < 2 seg. Presença de halitose intensa, sem sinais de ulceração na cavidade oral. Durante a palpação abdominal, foi notada a presença de hepatomegalia, porém sem dor, e não foram identificadas alterações nos demais órgãos.

Lista de problemas:

DRC, DDMVM (B1), hepatomegalia, halitose

Diagnósticos diferenciais:

Dado que o caso já tinha um diagnóstico feito, não foram analisados outros diagnósticos diferenciais e o foco do tratamento foi o acompanhamento do caso para evitar uma deterioração rápida do estado de saúde do animal.

Plano:

Realizar novas análises sanguíneas e bioquímicas e reavaliar SDMA.

Exames complementares:

No hemograma, não foram observadas alterações significativas. No entanto, o SDMA apresentou um aumento, embora ainda estivesse dentro dos valores de referência (13 µg/dL, IR < 14 µg/dL). Os níveis de BUN e CrS também estavam elevados, com BUN de 53 mg/dL (IR: 6 - 25 mg/dL) e CrS de 1,9 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). Além disso, os valores de globulinas (4,9 g/dL; IR: 2,5 - 4,5 g/dL) e PT (7,4 g/dL; IR: 4,7 - 6,9 g/dL) estavam fora da faixa de referência. A pressão arterial do paciente foi registrada em 144/88 mmHg.

Diagnóstico presuntivo

DRC com hipertensão arterial

Plano terapêutico:

Como plano terapêutico foi instituída a administração de Benazepril 0.5mg/Kg PO SID por 30 dias conjuntamente com Pronefra 1mL PO SID também por 30 dias. Além disso, foi recomendada a mudança para uma dieta renal e marcada uma reavaliação em 30 dias.

Acompanhamento do caso:

O Pingo voltou à consulta um mês depois para reavaliação da DRC. Desde que iniciou a medicação não apresentou vômitos a exceção do dia anterior à consulta e mantém um apetite seletivo. A pressão arterial registou: 133/92 mmHg. Como plano de acompanhamento, foi estabelecido realizar novas medições dos seguintes parâmetros: albumina, CrS, SDMA, fósforo, ionograma, RPCU e urinálise tipo II. Embora a medição de albumina, fósforo e ionograma tenha dado valores normais, o SDMA apresentou um valor bastante elevado, 40 µg/dL (IR < 14 µg/dL) e a CrS estava em 1.6 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). Dadas essas alterações o cão é estadiado com doente renal IRIS grau II, não proteinúrico (RPCU 0,07; IR < 0,5), não hipertenso. Foi recomendado manter o Benazepril na dose de 0.5mg/Kg PO SID conjuntamente com Pronefra 1mL PO SID até indicações em contrário.

Um mês depois o Pingo volta a consulta a seguir a um episódio de desequilíbrio e falta de coordenação nos membros. No exame de estado geral e neurológico, não foram encontradas anormalidades. Devido à ausência de alterações evidentes, foi aconselhado que retornasse uma semana depois para reavaliação com o veterinário responsável pelo caso. Na semana seguinte, a tutora relatou que o Pingo continuava apresentando episódios de ataxia de curta duração. O apetite do animal permanecia normal, e não havia relatos de vômitos ou diarreia. Durante o exame físico, o Pingo apresentou um estado geral bom, mucosas normocoradas e TRC < 2 seg. No entanto, foi observada arritmia e, ao realizar a palpação abdominal, constatou-se uma hepatomegalia significativa. Foi receitado Wepatic®⁷ raças pequenas, 1 comprimido PO SID por 30 dias e meloxicam na dose de 0,2 mg/Kg PO SID durante 3 dias (Meloxidyl®, 0.8ml suspensão oral).

Foi aconselhado realizar uma ecografia na semana seguinte. No entanto, os resultados da ecografia mostraram apenas alterações sutis nos rins, sem evidências claras de anormalidades no fígado e baço. Também foram observadas ligeiras alterações no intestino delgado, que

⁷ WePatic®: suplemento alimentar a base de Fosfato tricálcico; SAMe (S-Adenosil-L-metionina): 80 mg; Maltodextrina de Milho; Amido de Milho; Siliphos (Complexo de Silibina + Fosfatidilcolina): 10 mg; Estearato de cálcio; Hidróxido de Amônio; Triglicerídeos de cadeia média; Ácido Oleico; Ácido Esteárico.

poderiam não ter significância clínica ou serem indicativas de enterite ou doença inflamatória intestinal como possíveis diagnósticos diferenciais. Além disso, fez uma nova consulta com cardiologia, onde foi realizado um ecocardiograma. Os resultados indicaram uma hipertrofia concêntrica, provavelmente secundária à hipertensão sistêmica, e as pressões arteriais foram medidas em 190/135 mmHg. Como parte do plano de tratamento, a medicação de Benazepril foi associada com Amlodipino na dose de 0,05 mg/kg PO BID.

Duas semanas depois, em consulta de controle, foram repetidas as análises sanguíneas. O hemograma não mostrava alterações significativas, mas o SDMA mantinha-se alterado, embora tivesse baixado para 21 µg/dL, ainda estar muito acima dos valores de referência (IR < 14 µg/dL). A BUN encontrava-se aumentada com 43 mg/dL e a CrS estava no limite superior, com 1,4 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL). A pressão arterial registou 174/109 mmHg. Manteve a medicação até a consulta de controle no mês seguinte.

Na seguinte consulta, os tutores relataram PU/PD e aumento na frequências dos espasmos. Ao exame físico o animal apresentava um estado geral bom, turgor cutâneo normal e mucosas normocoradas. Na auscultação cardiopulmonar pode ser detetado um sopro grau II/IV e a pressão arterial marcava 220/150 mmHg. Como plano terapêutico se instituiu a administração de Amlodipino na dose de 0,05mg/kg PO SID conjuntamente com o Fortekor Plus® 1.25mg/2.5mg (pimobendan 1,25 mg/cloridrato de benazepril 2,5 mg), na dose de 0,3 mg/kg PO BID. Duas semanas depois, os valores de pressão arterial estavam mais controlados (150/113 mmHg), e o animal continuou a tomar a mesma medicação.

No controle dois meses depois, os tutores relataram que o animal apresentava hiporexia, mas sem vômitos nem diarreias. A pressão arterial mantinha-se controlada (123/98 mmHg). Os níveis de BUN e CrS estavam aumentados, a primeira em 69 mg/dL (IR: 6 - 25 mg/dL) e a segunda em 1,9 mg/dL (IR: 0,5 - 1,4 mg/dL), mas o SDMA estava dentro do intervalo de referência, com 12 µg/dL (IR < 14 µg/dL).

A seguir, apresentamos um quadro com a evolução dos parâmetros renais do Pingo (Tabela 7).

Data	SDMA (µg/dL) IR <14 µg/dL	CrS (mg/dL) IR: 0,5 - 1,4 mg/dL	BUN (mg/dL) IR: 6 - 25 mg/dL
2021-02-10	-	1,9	47
2021-03-21	-	1,8	45
2021-05-14	-	2,0	48
2021-10-29	9	1,2	-
2022-03-14	-	1,6	46
2022-09-28	13	1,9	53
2022-10-28	40	1,6	-
2022-12-07	-	-	54
2022-12-21	21	1,4	43
2023-05-08	12	1,9	69

Tabela 7. Evolução dos valores de SDMA, CrS e BUN do Pingo durante o período descrito.

3 Discussão

Este é um relatório de casos clínicos que, ao invés de se centrar na doença renal, está focado no desempenho do SDMA como marcador da função renal. Em todos os casos clínicos apresentados neste trabalho, utilizou-se o SDMA como um suporte ao diagnóstico de doença renal. No entanto, observaram-se desempenhos bastante variáveis desse marcador.

No caso clínico 1 (Brad), o comportamento do SDMA foi consistente com o relatado na literatura, mostrando uma tendência de aumento e com isto sinalizando uma diminuição na TFG quando os valores de CrS ainda estavam próximos dos valores de referência. Em setembro de 2022, o SDMA apresentava um valor de 15 µg/dL, enquanto o valor de CrS encontrava-se dentro da faixa de normalidade (1,4 mg/dL), e a BUN estava apenas ligeiramente acima do limite (44 mg/dL). Esse ligeiro aumento do SDMA foi mantido em duas medições consecutivas, com um intervalo de um mês, indicando assim uma tendência a estar aumentado. Somente um mês depois, o valor da CrS começou a aumentar e continuou este aumento consistentemente, evidenciando a deterioração progressiva e constante da função renal. O Brad apresentava doença renal causada por rins poliquísticos, uma condição com desenvolvimento gradual e progressivo, e os seus parâmetros renais acompanharam essa progressão.

No entanto, nem sempre nos deparamos com padrões de progressão previsíveis nos casos de doença renal. Muitas vezes, nos confrontamos com animais cujos rins sofrem algum tipo de lesão que pode ser pontual ou até reversível, como foi o caso do Caju (caso clínico 2). Caju apresentou um valor elevado de SDMA (20 µg/dL) devido a uma redução significativa na TFG secundária a uma obstrução ureteral. Nesse caso, o aumento do SDMA, sendo um marcador de TFG, não indicou doença renal crônica e sim uma redução da TFG de forma aguda e pontual. Infelizmente, não foi possível obter um segundo valor de SDMA para confirmação, mas considerando a evolução do caso, tudo indica que todos os parâmetros renais do Caju retornaram ao normal.

De forma semelhante, no caso do Chucky (caso clínico 3), observamos uma medição com um valor elevado de SDMA (18 µg/dL), que não foi reavaliado nas semanas a seguir, e o animal foi diagnosticado com DRC grau I por um período de 3 meses, o que não correspondia à realidade. Nesse caso, não temos uma pista conclusiva sobre o que poderia ter causado o aumento do SDMA, mas a elevação do Ht (57,2%) que o animal apresentava em conjunto com a hemoglobina elevada (19,3 g/dL) pode indicar desidratação, a qual, ao reduzir a TFG, pode ter um efeito acumulativo nos valores séricos de SDMA.

No caso clínico 4 (Liria), também foi observado um valor pontualmente elevado de SDMA (24 µg/dL). Embora tenha apresentado valores ligeiramente elevados de CrS, 5 e 3 meses antes (2,2 mg/dL e 2,1 mg/dL, respectivamente), no momento do teste de SDMA, o valor de CrS estava no limite superior (1,8 mg/dL), e meses depois o animal apresentava valores significativamente reduzidos em todos os parâmetros renais pelo que foi descartada como doente renal.

Mais uma vez, isso evidencia que um valor isoladamente elevado de SDMA não é indicativo de DRC, e é de extrema importância realizar reavaliações periódicas desse marcador. No estudo de Mack et al. (2021), observou-se que apenas 53% dos animais com valores elevados em um determinado momento apresentaram um segundo valor persistentemente elevado de SDMA, o que resulta num 47% de animais que não vão manter os valores elevados nos seguintes testes. Portanto, é importante não se basear apenas em um único valor para o diagnóstico, especialmente quando se trata de aumentos leves (na faixa de 15-19 µg/dL) como foi o caso do Chucky.

Esse aspecto também foi analisado do ponto de vista do IOI (índice de individualidade) por Petersen et al. (2001), que classifica o SDMA como um marcador com um IOI intermédio, o que significa que pode apresentar intervalo de valores particulares para cada indivíduo pelo que os autores enfatizam a importância do monitoramento sequencial que permite conhecer melhor o perfil do animal e assim possibilitar um diagnóstico precoce de doença renal quando encontrarmos verdadeiras variações dentro dos valores fisiológicos de cada indivíduo (Kopke et al., 2018; Prieto et al., 2020).

De modo semelhante, no estudo de Nabity et al. (2015) em cães com XLHN, foram encontrados valores isoladamente elevados tanto no grupo controlo quanto no grupo com XLHN em uma fase em que ainda não haviam desenvolvido a doença. Esses aumentos isolados não representavam uma verdadeira diminuição da função renal, levando aos autores à conclusão de que o aumento do SDMA deve ser considerado um indicador de diminuição na TFG apenas quando esses aumentos forem consistentes e todos os resultados subsequentes estiverem acima de 14 µg/dL (Nabity et al., 2015).

Por outro lado, foi mencionado anteriormente o estudo de Hall et al. (2014), que destacou o alto valor preditivo negativo de 100% do SDMA, indicando que animais com SDMA < 14 µg/dL quase certamente não apresentam diminuição da TFG. No entanto, o caso do Pingo (caso clínico 5) não está em conformidade com essa afirmação, uma vez que foram obtidos dois valores de SDMA com um ano de diferença, ambos abaixo de 14 µg/dL, mas a evolução do

animal revelou uma função renal reduzida. Além disso, o relatório da ecografia realizada na mesma altura em que os valores de SDMA estavam normais já indicava algumas alterações nos rins, com ecogenicidade da cortical aumentada e com diferenciação corticomedular atenuada. No entanto, é importante considerar que essas alterações ecográficas não implicam necessariamente uma redução da TFG acima de 49%, que é o ponto em que o SDMA em cães começaria a subir acima do limite superior, de acordo com a literatura (Hall et al., 2016). Este caso clínico apresenta alguns aspectos pouco claros, uma vez que o Pingo teve valores oscilantes de CrS e BUN nos últimos dois anos, sem nenhuma tendência clara. Além disso, considerando que o animal também apresentava alterações na pressão arterial e problemas cardíacos, não sabemos se isso teve algum impacto nas mudanças no SDMA, dado a relação entre a pressão arterial e a TFG.

Este caso clínico ressalta a importância de considerar outros fatores que podem afetar a TFG e, conseqüentemente, aos marcadores de função renal que dependem dessa taxa. Doenças concomitantes que um animal possa apresentar, como DM ou alterações da função tireoidiana, têm influência nessa taxa, como já foi discutido anteriormente neste trabalho. Portanto, a interpretação dos valores tanto do SDMA quanto da CrS deve levar em consideração todos esses aspectos. É importante ressaltar que, devido à limitação de tempo durante o estágio da autora, não foi possível ter contato com mais casos em que a doença renal coexistisse com as outras doenças mencionadas anteriormente no trabalho. Portanto, não foi possível observar como o SDMA seria afetado nessas circunstâncias. No entanto, os dados sugerem que existem outros fatores que podem influenciar o SDMA, o que corrobora a literatura sobre o tema.

Essa discussão reforça a necessidade de considerar um quadro clínico completo, levando em consideração não apenas a função renal, mas também outras condições médicas que podem estar presentes. A interpretação dos marcadores de função renal, como SDMA e CrS, deve ser feita levando em conta todas essas informações.

Um outro aspecto a considerar é se existe uma verdadeira necessidade de medir o SDMA. No caso clínico 1, não temos dados posteriores de SDMA após o estabelecimento claro da azotemia, uma vez que, com valores elevados de CrS e BUN, e tendo um diagnóstico claro de rins poliquísticos, o SDMA não desempenha um papel muito importante no acompanhamento e tratamento da doença renal. A contribuição desse marcador é mais relevante antes que sejam visíveis alterações significativas da CrS, uma vez que o SDMA apresenta aumentos a partir de uma perda de função renal de cerca de 40% em gatos, em uma fase mais

inicial da doença, ao contrário da CrS, que começa a subir consistentemente quando há uma perda de função renal de aproximadamente 75%.

Continuar a solicitar medições de SDMA em casos de azotemia já estabelecida não é útil e pode apenas aumentar os custos para os tutores, o que pode desestimular a continuidade do tratamento. O principal benefício do SDMA é o diagnóstico precoce, mas uma vez que o diagnóstico tenha sido estabelecido com sinais clínicos claros, o SDMA não fornece informações significativas além das fornecidas pela CrS. A CrS é um marcador confiável, mas tem a limitação de ser pouco sensível no início da doença. No entanto, uma vez que a doença esteja estabelecida, podemos orientar o tratamento, avaliar a progressão da doença apenas com a CrS e realizar subestadiamentos com medições do RPCU e pressões arteriais.

Em casos de pacientes como o Chucky ou a Liria, em que não havia um panorama claro indicando perda crônica da função renal, a medição do SDMA sim é útil e deve ser solicitada com maior frequência. No caso da Liria (caso clínico 4), após um valor aumentado de SDMA e a ausência de uma ecografia que sustente a suspeita de disfunção renal, não deveria ter passado tanto tempo (mais de um ano) sem retornar para reavaliação. Os aumentos ligeiros nos níveis de CrS, sem outros indícios de DRC, exceto por um único valor de SDMA, poderiam ser devidos a várias causas, incluindo um episódio de LRA, obstrução parcial do fluxo urinário ou outro fator que temporariamente reduziu a TFG. Foi mencionado anteriormente o estudo de Dahlem et al. (2017) em cães e o de Loane et al. (2022) em gatos, que mostram que em casos de LRA também ocorrem aumentos significativos de SDMA, assim como de CrS, e a única forma de distingui-los é baseando-se em outros parâmetros, nomeadamente a história clínica. Embora o SDMA possa identificar animais com LRA ou DRC, não consegue diferenciá-los.

Outro aspecto relevante a ser mencionado é que, ao diagnosticar um animal com doença renal, muitas vezes faz parte do protocolo de tratamento a alteração da dieta para uma dieta renal, que geralmente tem um teor muito baixo de proteína. No entanto, caso esse diagnóstico de DRC não esteja correto, isso pode resultar em colocar um animal carnívoro em uma dieta hipoproteica, com todas as consequências negativas que isso pode ter em relação à sua massa muscular e outras funções orgânicas. A restrição do teor proteico pode levar a uma redução na massa muscular e está associada a taxas aumentadas de morbidade e mortalidade (Elliott, 2006). No caso de Liria, podemos observar como seus valores de CrS diminuem até o limite inferior (1,0 mg/dL), o que poderia estar a refletir uma escassa massa muscular após mais de um ano de dieta hipoproteica. Isso destaca ainda mais a importância de um diagnóstico correto da doença renal crônica.

4 Conclusão

Com base na observação de casos práticos, incluindo os casos clínicos desenvolvidos neste trabalho, e na revisão bibliográfica realizada para aprofundar o entendimento sobre o desempenho do SDMA como marcador e os fatores que podem influenciá-lo, podemos concluir os seguintes pontos.

Primeiramente, é importante ressaltar que um valor isolado de SDMA aumentado não possui um significado definitivo. Apenas quando os valores de SDMA são seriados e consistentemente elevados, especialmente quando ainda não há aumentos da CrS, é que eles podem fornecer informações complementares que a CrS isoladamente não pode indicar. Portanto, é essencial considerar a análise longitudinal desses marcadores para uma avaliação mais precisa da função renal.

Além disso, é fundamental levar em consideração outros fatores que podem afetar a TFG, como doenças concomitantes ou fatores pré-renais. Embora o SDMA não seja influenciado pela massa muscular, ao contrário da CrS, o que lhe confere uma vantagem como marcador, existem evidências de que ele pode ser influenciado por fatores não renais e doenças concomitantes como hipertireoidismo, neoplasias, DM entre outras condições.

Por outro lado, uma vez que o diagnóstico da DRC tenha sido estabelecido, o SDMA não contribui significativamente para o tratamento nem o prognóstico. É importante destacar que o SDMA pode apresentar valores variáveis e inconsistentes em relação ao estado da função renal, o que limita sua utilidade como guia terapêutico. Portanto, outros parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser considerados no acompanhamento e tratamento da DRC.

Por fim, é essencial ter cautela ao introduzir dietas renais precocemente no tratamento, especialmente em gatos, que são carnívoros estritos. A restrição proteica pode comprometer o status nutricional desses animais, levando a consequências adversas. Portanto, a abordagem nutricional deve ser cuidadosamente avaliada, levando em consideração as necessidades individuais do paciente e buscando o equilíbrio entre a terapia renal e a manutenção da saúde geral.

Em suma, este trabalho procurou analisar diversos aspectos relacionados ao desempenho do SDMA como marcador da função renal, identificando suas vantagens e limitações na procura de compreender os fatores que o podem influenciar e nos possibilitam resultados que corroboram e reforçam a literatura atual sobre o tema proposto.

5 Bibliografia

- Arikan, E. N. D. E. R., Karadag, C. H., & Guldiken, S. (2007). Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *Journal of endocrinological investigation*, 30, 186-191.
- Arroyo, J.P., Bobadilla, N.A. and Gamba, G. (2014). Filtración glomerular y su regulación. In Alexánderson: FISIOLÓGÍA cardiovascular, renal Y respiratoria. 1st edn. México: Manual Moderno, pp. 165–172.
- Bartges, J.W. (2017). Nutritional management of renal conditions. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8a ed.) (pp. 771-773). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Bexfield, N. H., Heiene, R., Gerritsen, R. J., Risøen, U., Eliassen, K. A., Herrtage, M. E., & Michell, A. R. (2008). Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 66-73.
- Braff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., & Yerramilli, M. (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1699-1701.
- Brown, S.A. (2007) Management of chronic kidney disease. In J. Elliott & G.F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2o ed) (pp. 223-230), Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
- Brown SA, Crowell WA, Brown CA, Barsanti JA and Finco dR. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J* 1997; 154: 93–109.
- Chachaj, A., Wiśniewski, J., Rybka, J., Butrym, A., Biedroń, M., Krzystek-Korpacka, M., ... & Szuba, A. (2018). Asymmetric and symmetric dimethylarginines and mortality in patients with hematological malignancies—A prospective study. *PLoS One*, 13(5), e0197148.

- Chew, D.J., DiBartola, S.P. & Schenck, P. (2011). Diseases of the Glomerulus. In D.J. Chew, S.P. DiBartola & P. Schenck, *Canine and feline nephrology and urology*. (2^o ed.)(pp.219), United States of America: Elsevier Saunders.
- Clinical Laboratory Standards Institute. (CLSI, 2018). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Acedido em 3 de Maio de 2023, de Clinical Laboratory Standards Institute, disponível em <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/>.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of small animal practice*, 54(12), 647-655.
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., ... & van Dongen, A. M. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury?. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 995-1013. Cowgill L. D. (2016) IRIS Grading of Acute Kidney Injury. University of California; 2016. Acedido em 8 de Maio de 2023 em <http://www.iris-kidney.com/>.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010). The urogenital apparatus. In K. M. Dyce, W. O. Sack & C. J. G. Wensing (Ed.), *Textbook of Veterinary Anatomy* (4^a ed.). Missouri: Saunders Elsevier. 5:167-215.
- Debruyne, K., Haers, H., Combes, A., Paepe, D., Peremans, K., Vanderperren, K., & Saunders, J. H. (2012). *Ultrasonography of the feline kidney*. *J Feline Med Surg*, 14(11), 794–803. doi:10.1177/1098612x12464461.
- DeMonaco, S. M., Panciera, D. L., Morre, W. A., Conway, T., & Werre, S. (2020). Symmetric dimethylarginine in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(6), 531-538.
- DiBartola, S.P. & Westropp, J.L. (2014). Diagnostic tests for the urinary system. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (5^oed) (pp.638-643). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- DiBartola, S. T. P. (2000). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds), *Textbook of veterinary internal medicine*, 5, 1600-1614.
- Dimitrow, P. P., Undas, A., Bober, M., Tracz, W., & Dubiel, J. S. (2007). Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pharmacological Reports*, 59(6), 715.
- Eisenbrandt, D. L., & Phemister, R. D. (1979). Postnatal development of the canine kidney: quantitative and qualitative morphology. *American Journal of Anatomy*, 154(2), 179-193.
- Elliott, D. A. (2006). Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Veterinary clinics: Small animal practice*, 36(6), 1377-1384.
- Elliott, J. & White, J. (2019). Overview of the IRIS staging system for CKD. Acedido em Fevereiro de 2021 em http://www.iris-kidney.com/education/staging_system.html.
- Evans, H. E., & De Lahunta, A. (2012). *Miller's anatomy of the dog-E-Book*. Elsevier health sciences.
- Finch, N.C., Geddes, R.F., Syme, H.M. & Elliot, J. (2013). Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med*, 27, 227–233.
- Finch, N. (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats: methods and advantages over routine markers of renal function. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(9), 736-748.
- Finch, N. & Heiene, R. (2017). Early detection of chronic kidney disease. In J. Elliott, G. F. Grauer & J. L. Westropp (Ed.), *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology (3rd ed.)*. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. 10:130- 142.
- Grauer G. F. (2019). Utility of creatinine, UPC, and SDMA in the early diagnosis of CKD in dogs and cats. Acedido em Abril de 2023 em http://www.iris-kidney.com/education/utility_creatine_early_diagnosis_ckd.html

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(6), 1676-1683.

Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K. & Jewell, D.E. (2016). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 30, 794–802.

Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary clinical pathology*, 45(1), 28-56.

IRIS. (2016). IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI). Acedido em Abril 27, 2023, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf

IRIS. (2023). IRIS staging of CKD (modified 2023). Acedido em Abril. 26, 2023, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf

Ittermann, T., Bahls, M., Atzler, D., Friedrich, N., Schwedhelm, E., Boeger, R. H., ... & Doerr, M. (2016). L-Arginine derivatives are associated with the hyperthyroid state in the general population. *Thyroid*, 26(2), 212-218.

Izzat, N. N., & Rosborough, J. P. (1989). Renal function in conscious dogs: potential effect of gender on measurement. *Research in experimental medicine*, 189, 371-379.

Kakimoto, Y., & Akazawa, S. (1970). Isolation and identification of NG, NG-and NG, N'-G-dimethylarginine, N ϵ -mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-and galactosyl- δ -hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry*, 245(21), 5751-5758.

- Kerl, M. E., & Cook, C. R. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical techniques in small animal practice*, 20(1), 31-38.
- Kielstein, J. T., Salpeter, S. R., Bode-Boeger, S. M., Cooke, J. P., & Fliser, D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(9), 2446-2451.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., ... & Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 379-396.
- König, H. E., Maierl, J. & Liebich, H.-G. (2020). Urinary system (organa urinaria). In H. E. König & H.-G. Liebich (Ed.), *Veterinary Anatomy of Domestic Animals* (7^a ed.). Stuttgart: Thieme. 10:419-432
- Kopke, M. A., Burchell, R. K., Ruaux, C. G., Burton, S. E., Lopez-Villalobos, N., & Gal, A. (2018). Variability of symmetric dimethylarginine in apparently healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(2), 736-742.
- Lane, I. F., Shaw, D. H., Burton, S. A., & Donald, A. W. (2000). Quantitative urinalysis in healthy Beagle puppies from 9 to 27 weeks of age. *American Journal of Veterinary Research*, 61(5), 577-581.
- Langhorn, R., Kieler, I. N., Koch, J., Christiansen, L. B., & Jessen, L. R. (2018). Symmetric dimethylarginine in cats with hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(1), 57-63.
- Legatti, S. A. M., El Dib, R., Legatti, E., Botan, A. G., Camargo, S. E. A., Agarwal, A., ... & Paes, A. C. (2018). Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One*, 13(1), e0190772.
- Li, Y., Chitnis, N., Nakagawa, H., Kita, Y., Natsugoe, S., Yang, Y., ... & Diehl, J. A. (2015). PRMT5 Is Required for Lymphomagenesis Triggered by Multiple Oncogenic Drivers Unmasking PRMT5 Neoplastic Activity. *Cancer discovery*, 5(3), 288-303.

- Linnetz, E.H. & Graves, T.K. (2010). Glomerular filtration rate in general small animal practice. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 32, E1-E6.
- Mack, R. M., Hegarty, E., McCrann, D. J., Michael, H. T., & Grauer, G. F. (2021). Longitudinal evaluation of symmetric dimethylarginine and concordance of kidney biomarkers in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105732.
- Martinez, J., Kellogg, C., Iazbik, M.C., Couto, C.G., Pressler, B.M., Hoepf, T.M. & Radin, M. J. (2017). The renin-angiotensin-aldosterone system in greyhounds and non-greyhound dogs. *J Vet Intern Med*, 31, 988–993.
- McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Cotter, D., & Jepson, R. (2020). Relationship between serum iothexol clearance, serum SDMA concentration, and serum creatinine concentration in non-azotemic dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(1), 186-194.
- Mooney, C.T., Peterson, M.E. (2015). Hipertiroidismo em gatos. In: Mooney, C.T., Peterson, M.E. (Eds.). *BSAVA Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos*. 4ª ed. RJ, Guanabara Koogan.
- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., ... & Relford, R. (2015). 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*, 29(4), 1036-1044.
- Nelson, D. L., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). *Small animal internal medicine-E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Nelson, R. W., & Reusch, C. E. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222(3), T1-T9.

- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2014). Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *The Veterinary Journal*, 202(2), 286-291.
- Paltrinieri, S., Giraldi, M., Prolo, A., Scarpa, P., Piseddu, E., Beccati, M., ... & Bo, S. (2018). Serum symmetric dimethylarginine and creatinine in Birman cats compared with cats of other breeds. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(10), 905-912.
- Paltrinieri, S., Ibba, F., & Rossi, G. (2014). Haematological and biochemical reference intervals of four feline breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(2), 125-136.
- Peterson, M. E., Castellano, C. A., & Rishniw, M. (2016). Evaluation of body weight, body condition, and muscle condition in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(6), 1780-1789.
- Petersen, P. H., Sandberg, S., Fraser, C. G., & Goldschmidt, H. (2001). Influence of index of individuality on false positives in repeated sampling from healthy individuals.
- Peterson, M. E., Varela, F. V., Rishniw, M., & Polzin, D. J. (2018). Evaluation of serum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(1), 295-304.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 15-30.
- Polzin, D. J. (2017). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman & E. Côté (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed.). Missouri: Saunders Elsevier. 324:4693-4734.
- Prieto, J. M., Carney, P. C., Miller, M. L., Rishniw, M., Randolph, J. F., Farace, G., ... & Peterson, M. E. (2020). Biologic variation of symmetric dimethylarginine and creatinine in clinically healthy cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 49(3), 401-406.

- Prusevich, P., Patch, D., Obare, E., Cross, J., Xie, H., & Yerramilli, M. (2015). Validation of a novel high throughput immunoassay for the quantitation of symmetric dimethylarginine (SDMA). *Clin Chem*, 16(S10), S135.
- Relford, R., Robertson, J. & Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: Improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin Small Anim*, 46, 941–960.
- Renaldo, K. A., Courtney, L. E., Shilo, K., Baiocchi, R. A., & Kisseberth, W. C. (2018). Validation of protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) as a candidate therapeutic target in the canine model of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Research*, 78(13_Supplement), 1880-1880.
- Rentko, V., Nabity, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Aguiar, J., & Relford, R. (2013). Determination of serum symmetric dimethylarginine reference limit in clinically healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3), 750-750.
- Reynolds, B. S. & Lefebvre, H. P. (2013) Feline CKD: pathophysiology of risk factors- what do we know. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15(S1), 3-14
- Rosas, E. A., & Ayala, G. G. (2014). *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. Editorial El Manual Moderno.
- Sadeghinezhad, J., & Nyengaard, J. R. (2019). Cat kidney glomeruli and tubules evaluated by design-based stereology. *The Anatomical Record*, 302(10), 1846-1854.
- Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71-81.
- Schwedhelm, E., & Böger, R. H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 7(5), 275-285.
- Scott-Moncrieff, JC. (2015). Feline hyperthyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, editors. *Canine and feline endocrinology*. Fourth edn. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 2015;137–187.

Segev, G (2022). Biomarkers of urinary tract disease: potential utilities (updated 2022).

Acedido em 1 de maio de 2023, disponível em

http://www.iriskidney.com/education/education/renal_biomarkers.html

Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... & Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(3), 219-239.

Syme, H.M. & Jepson, R. (2017). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8a ed.). (pp. 1909). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Vaske, H. H., Schermerhorn, T., & Grauer, G. F. (2016). Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(2), 55-59.

Verlander, J. W. (2013). Renal Physiology. In B. G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5th ed.) (pp. 472-473, 482). Missouri: Saunders Elsevier.

Von Hendy-Willson, V. E., & Pressler, B. M. (2011). An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 188(2), 156-165.

Williams, T. L., Dillon, H., Elliott, J., Syme, H. M., & Archer, J. (2016). Serum Cystatin C Concentrations in Cats with Hyperthyroidism and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.*, 30(4), 1083-1089.

Yu, L., Lacorcchia, L., & Johnstone, T. (2022). Hyperthyroid cats and their kidneys: a literature review. *Australian Veterinary Journal*, 100(9), 415-432.

Zsuga, J., Török, J., Magyar, M. T., Valikovics, A., Gesztelyi, R., Lenkei, Á., ... & Bereczki, D. (2007). Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism*, 56(3), 394-399.

ANEXO A

Algoritmo sugerido pela IRIS para o DIAGNÓSTICO da DRC (IRIS, 2023)

Step 1: Diagnose CKD

Clinical signs and physical examination findings worsen with increasing severity of kidney disease

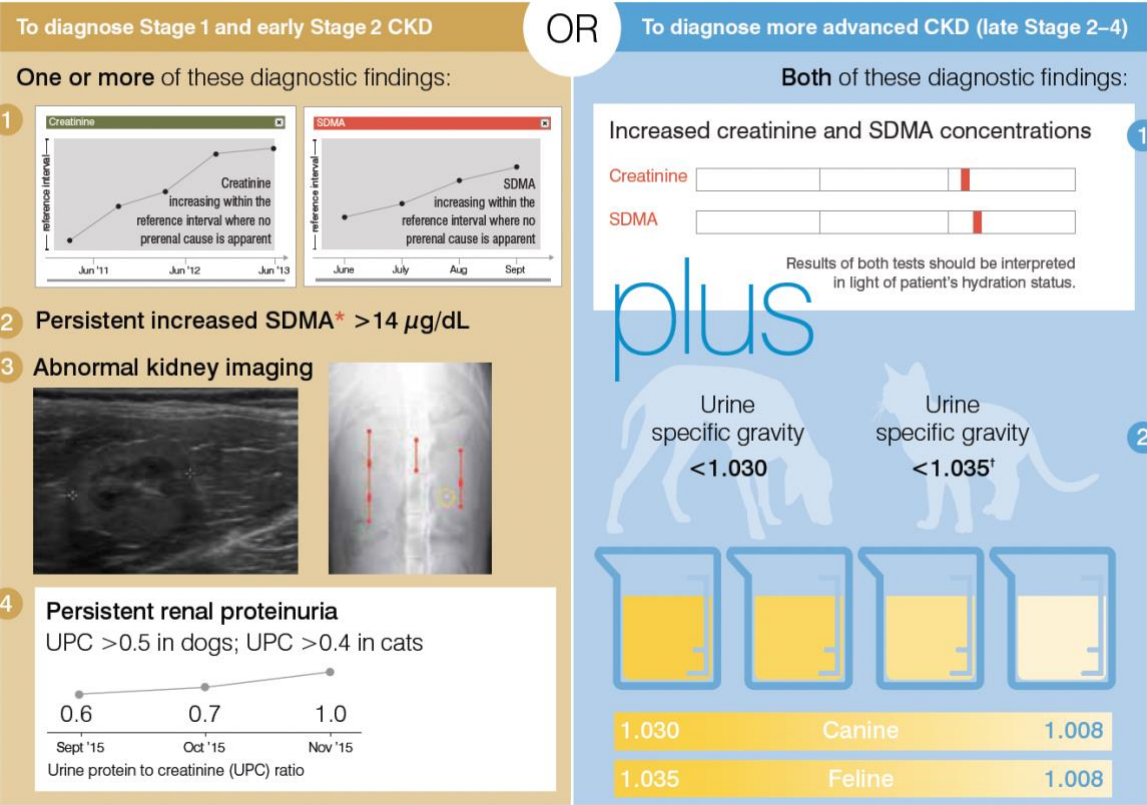
Clinical presentation

Consider age, sex, breed predispositions, and relevant historical information, including medication history, toxin/toxicant exposure, and diet.

Can be subclinical in early stage CKD. Signs may include polyuria, polydipsia, weight loss, decreased appetite, lethargy, dehydration, vomiting, and bad breath.

Physical examination findings

Can be normal in early stage CKD. Findings may include palpable kidney abnormalities, evidence of weight loss, dehydration, pale mucous membranes, uremic ulcers, evidence of hypertension, i.e., retinal hemorrhages/detachment.



See www.iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

*Note that some cats can produce hypersthenuric urine in the face of renal azotemia.

ANEXO B

Algoritmo sugerido pela IRIS para o ESTADIAMENTO da DRC (IRIS, 2023)

Step 2: Stage CKD

					
		Stage 1 No azotemia (Normal creatinine)	Stage 2 Mild azotemia (Normal or mildly elevated creatinine)	Stage 3 Moderate azotemia	Stage 4 Severe azotemia
Creatinine in mg/dL Stage based on stable creatinine	Canine	Less than 1.4 (125 μmol/L)	1.4–2.8 (125–250 μmol/L)	2.9–5.0 (251–440 μmol/L)	Greater than 5.0 (440 μmol/L)
	Feline	Less than 1.6 (140 μmol/L)	1.6–2.8 (140–250 μmol/L)	2.9–5.0 (251–440 μmol/L)	Greater than 5.0 (440 μmol/L)
SDMA* in μg/dL Stage based on stable SDMA	Canine	Less than 18	18–35	36–54	Greater than 54
	Feline	Less than 18	18–25	26–38	Greater than 38
UPC ratio					
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					
Substage based on blood pressure		Normotensive <140 Prehypertensive 140–159 Hypertensive 160–179 Severely hypertensive ≥180			

Note: In the case of staging discrepancy between creatinine and SDMA, consider patient muscle mass and retesting both in 2–4 weeks. If values are persistently discordant, consider assigning the patient to the higher stage.

*SDMA = IDEXX SDMA® Test

See www.iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

ANEXO C

Algoritmo sugerido pela IRIS para o TRATAMENTO da DRC (IRIS, 2023)

Step 3: Treat CKD

				
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Treatment recommendations	Use nephrotoxic drugs with caution	Same as Stage 1	Same as Stage 2	Same as Stage 3
	Correct prerenal and postrenal abnormalities	Renal therapeutic diet	Keep phosphorus <5.0 mg/dL (<1.6 mmol/L)	Keep phosphorus <6.0 mg/dL (<1.9 mmol/L)
	Fresh water available at all times	Treat hypokalemia in cats	Treat metabolic acidosis	Consider feeding tube for nutritional and hydration support and ease of medicating
	Monitor trends in creatinine and SDMA to document stability or progression	Treat inappetence and nausea if present	Consider treatment of anemia	
	Investigate for and treat underlying disease and/or complications		Treat vomiting, inappetence, and nausea	
	Treat hypertension if systolic blood pressure persistently >160 or evidence of end-organ damage		Increased enteral or subcutaneous fluids may be required to maintain hydration	
	Treat persistent proteinuria with renal therapeutic diet and medication (UPC >0.5 in dogs; UPC >0.4 in cats)			
	Keep phosphorus <4.6 mg/dL (<1.5 mmol/L)			
	If required, use renal therapeutic diet plus phosphate binder			

ANEXO D

Guia para o subestadiamento baseado na PROTEINURIA (IRIS, 2023)

2a. Substaging by Proteinuria

The goal is to identify renal proteinuria having ruled out post-renal and pre-renal causes.

Standard urine dipsticks can give rise to false positives therefore practitioners should consider using a more specific screening test such as the urine protein to creatinine ratio (UP/C) of a species-specific albuminuria assay.

The UP/C should be measured in all dogs and cats with CKD, provided there is no evidence of urinary tract inflammation or hemorrhage and the routine measurement of plasma proteins has ruled out dysproteinemias. Ideally substaging should be done on the basis of at least two urine samples collected over a period of at least 2 weeks.

UP/C value		Substage
Dogs	Cats	
<0.2	<0.2	Non-proteinuric
0.2 to 0.5	0.2 to 0.4	Borderline proteinuric
>0.5	>0.4	Proteinuric

Canine and feline patients that are persistently borderline proteinuric should be re-evaluated within 2 months and re-classified as appropriate.

UP/Cs in the non-proteinuric or borderline proteinuric range may be categorized as 'microalbuminuric'. The significance of microalbuminuria in predicting future renal health is not completely understood at present. IRIS' recommendation is to continue to monitor this level of proteinuria (dogs). Veterinarians might offer treatment for cats persistently in the borderline proteinuric or microalbuminuric range considering the association with proteinuria of this level and progressive kidney disease in the cat (see treatment guidelines).

Proteinuria may decline as renal dysfunction worsens and so may be less frequent in dogs and cats in Stages 3 and 4.

Response to any treatment given to reduce glomerular hypertension, filtration pressure, and proteinuria, should be monitored at intervals using UP/C.

ANEXO E

Guia para o subestadiamento baseado na PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (IRIS, 2023)

2b. Substaging by Blood pressure

Canine and feline patients should be acclimatized to the measurement conditions and multiple measurements taken. The final classification should rely upon multiple systolic blood pressure determinations, preferably done during repeated patient visits to the clinic on separate days, but acceptable if during the same visit with at least 2 hours separating determinations. Patients are substaged by systolic blood pressure according to the degree of risk of target organ damage, and whether there is evidence of target organ damage or complications.

For most dogs and all cats, the IRIS blood pressure substages are as follows:

Systolic Blood Pressure mmHg	Blood Pressure Substage	Risk of Future Target Organ Damage
<140	Normotensive	Minimal
140 – 159	Prehypertensive	Low
160 – 179	Hypertensive	Moderate
≥ 180	Severely hypertensive	High

However, some breeds of dog, particularly sight hounds, tend to have higher blood pressure than other breeds. It is preferable to use breed-specific reference ranges if available. The classification of risk of future target organ damage in “high-pressure breeds” might be adjusted as follows:

- Minimal risk** – systolic pressure <10 mm Hg above the breed-specific reference range
- Low risk** – systolic pressure 10-20 mm Hg above the breed-specific reference range
- Moderate risk** – systolic pressure 20-40 mm Hg above the breed-specific reference range
- High risk** – systolic pressure >40 mm Hg above the breed-specific reference range.

As with proteinuria, in the absence of evidence of existing target organ damage, demonstration of persistence of blood pressure readings within a particular category is important. ‘Persistence’ of increase here should be judged on multiple measurements made over the following timescales in these blood pressure substages:

- Hypertensive** – systolic blood pressure 160 to 179 mm Hg measured over 1 to 2 weeks
- Severely hypertensive** – systolic blood pressure ≥180 mm Hg measured over 1 to 2 weeks.

ANEXO F

Estadiamento IRIS da Lesão Renal Aguda (IRIS, 2016)

Table 1: IRIS AKI Grading Criteria

AKI Grade	Blood Creatinine	Clinical Description
Grade I	<1.6 mg/dl (<140 µmol/l)	Nonazotemic AKI: a. Documented AKI: (historical, clinical, laboratory, or imaging evidence of AKI, clinical oliguria/anuria, volume responsiveness‡) and/or b. Progressive nonazotemic increase in blood creatinine: ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l) within 48 h c. Measured oliguria (<1 ml/kg/h)# or anuria over 6 h
Grade II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	Mild AKI: a. Documented AKI and static or progressive azotemia b. Progressive azotemic: increase in blood creatinine; ≥ 0.3 mg/dl ≥ 26.4 µmol/l) within 48 h), or volume responsiveness‡ c. Measured oliguria (<1 ml/kg/h)# or anuria over 6 h
Grade III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/l)	
Grade IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	Moderate to Severe AKI: a. Documented AKI and increasing severities of azotemia and functional renal failure
Grade V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

(‡Volume responsive is an increase in urine production to >1 ml/kg/h over 6 h; and/or decrease in serum creatinine to baseline over 48 h)