

AVALIAÇÃO DE RELAÇÃO PROTEÍNA:CREATININA E DIMETILARGININA SIMÉTRICA COMO MARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

ASSESSMENT OF PROTEIN:CREATININE RATIO AND SYMMETRIC DIMETHYLARGININE AS MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN COMPANION ANIMALS

Gabriela Weiber¹, Leticia Aparecida Ribeiro², Marcos André Aleixo³

¹ Estudante do Curso de Medicina Veterinária

² Estudante do curso de Medicina Veterinária

³ Professor Mestre do Curso de Medicina Veterinária

Resumo: Este estudo retrospectivo busca avaliar a eficácia da relação proteína:creatinina (RPC) e dimetilarginina simétrica (SDMA) como marcadores no diagnóstico precoce de doença renal crônica (DRC) em animais de companhia, comparando-os também com a creatinina sérica que comumente é utilizada na rotina clínica pela sua fácil aplicabilidade. Foram avaliados os níveis de creatinina sérica, SDMA em amostras de soro e relação proteína:creatinina em amostras de urina de 10 animais. Os resultados obtidos, após analisados, foram encaminhados para classificação em um sistema de estadiamento proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS). Os resultados indicaram que todos os pacientes selecionados apresentaram níveis de creatinina normais ou ligeiramente elevados. A SDMA se alterou em 2 dos pacientes selecionados, mesmo com os valores da creatinina permanecendo normais. A RPC demonstrou alteração em 2 casos e se manteve na zona limítrofe em 4 pacientes. A SDMA demonstrou ser um marcador mais precoce para a detecção de doença renal crônica, enquanto a RPC revelou maior precocidade que a creatinina e em algumas situações mais do que a SDMA. A combinação SDMA e RPC fornece uma avaliação mais abrangente da função renal em animais de companhia. A RPC demonstrou ótimo desempenho, sugerindo que esse marcador pode ser usado como alternativa para uma dosagem mais acessível e igualmente satisfatória para o diagnóstico e monitoramento da doença renal crônica.

Palavras-chave: Creatinina. Doença Renal Crônica. Relação Proteína:creatinina. SDMA.

Abstract: This retrospective study aimed to evaluate the efficacy of the protein:creatinine ratio (PCR) and symmetric dimethylarginine (SDMA) as markers in the early diagnosis of chronic kidney disease (CKD) in companion animals, also comparing them with serum creatinine, which is commonly used in clinical routine due to its easy applicability. Serum creatinine levels, SDMA in serum samples and protein:creatinine ratio in urine samples from 10 animals were evaluated. The results obtained after analysis were forwarded for classification in a staging system proposed by the International Renal Interest Society (IRIS). The results indicated that all selected patients had normal or slightly elevated creatinine levels. SDMA changed in 2 of the selected patients, even though creatinine values remained normal. PCR showed changes in 2 cases and remained in the borderline zone in 4 patients. SDMA has been shown to be an earlier marker for the detection of chronic kidney disease, while RPC has been shown to be earlier than creatinine and, in some situations, earlier than SDMA. The combination of SDMA and RPC provides a more comprehensive assessment of renal function in companion animals. RPC has demonstrated excellent performance, suggesting that this marker can be used as an alternative for a more affordable and equally satisfactory measurement for the diagnosis and monitoring of chronic kidney disease.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Creatinine. Protein:creatinine ratio. SDMA.

Contato: weiber.gaby@gmail.com / Pg_leticia@icloud.com / marcos.aleixo10@gmail.com

1 Introdução

Os rins possuem diversas funções no contexto dos processos de homeostase. Em mamíferos, eles são responsáveis por receber um quarto do débito cardíaco e as

principais funções renais incluem filtrar o sangue, recuperar substâncias removidas durante o processo de filtração, mas que são necessárias para o organismo, e excretar resíduos metabólicos. Grande parte dessas funções são realizadas por uma unidade funcional específica chamada néfron, que possui glomérulos, conforme o peso molecular de cada célula, ela ficará retida ou não no interior do glomérulo, resultando na excreção do filtrado glomerular. Os rins respondem a distúrbios hídricos, eletrolíticos e acidobásicos, ajustando a taxa de reabsorção ou secreção dessas substâncias de forma específica. Além disso, os rins também produzem hormônios que regulam a pressão arterial sistêmica e a produção de eritrócitos (Cunningham, 2020).

A insuficiência renal é caracterizada pela lesão dos néfrons, podendo ser classificada como doença renal aguda ou crônica, sendo causada por alterações em diversas estruturas renais, como alterações nos glomérulos, nos túbulos, no interstício, na pelve renal ou no sistema excretor. Os achados clínicos mais comuns da doença renal crônica (DRC) são poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos, perda de peso e condição corporal, palidez das mucosas, úlceras na cavidade bucal, halitose, cegueira aguda e fraqueza muscular. Nas análises laboratoriais é possível identificar disfunções como anemia, baixos níveis de nutrição, proteinúria e hipo-albuminemia, aumentos das concentrações de creatinina e ureia séricas, alterações hidroeletrólíticas, entre outros analitos (Dunaevich *et al.* 2020; Villalba; Sánchez, 2020; Thrall *et al.* 2017).

A DRC frequentemente é diagnosticada tardiamente em pequenos animais de diversas idades e sua prevalência aumenta com o avanço da idade. Essa doença é resultado de diversas alterações nas funções e/ou estruturas renais, as quais resultam na perda da capacidade de funcionamento do órgão, além de outras consequências. Para que seja considerada DRC, a insuficiência deve persistir por determinado período. Embora em muitos casos a doença seja uma condição genética transmitida aos descendentes do portador, é bastante comum que esta seja adquirida ao longo da vida do animal (Dunaevich *et al.* 2020).

O método mais confiável e indicado para a avaliação da função renal é a mensuração da taxa de filtração glomerular, pois está diretamente relacionada com a quantidade de néfrons que estão em funcionamento. Contudo, sua empregabilidade na rotina clínica é dificultosa e não prática. Desta forma, avaliar o perfil bioquímico sérico e realizar a urinálise, mesmo que sendo métodos indiretos, podem nos trazer respostas esclarecedoras sobre a função renal, a presença ou não de lesões e também sobre a evolução da doença no animal (Thrall *et al.* 2017).

Os marcadores de identificação para DRC mais comuns na prática clínica são restritos, contribuindo para o diagnóstico tardio da doença, demora que traz como consequência o agravamento dos danos. Na rotina clínica é solicitada a dosagem da creatinina sérica como padrão para avaliar distúrbios renais, entretanto, esta análise apresenta limitações, já que aumentos das concentrações séricas somente serão percebidos quando há pelo menos 75% de perda da função glomerular. Analisando estes fatores é de extrema importância que se tenha um método mais eficaz para se alcançar o diagnóstico precoce, driblando as limitações das dosagens de creatinina. Neste contexto, podemos citar a dosagem de SDMA como um método que pode oferecer essa possibilidade, já que sua sensibilidade garante indicativo de DRC com 25% de perda da função glomerular (Nabity; Hokamp, 2020; Dunaevich, *et al.* 2020).

Segundo manual do equipamento utilizado para a dosagem do SDMA, fornecido pela ECO Diagnóstica (2022), trata-se de um derivado do metabolismo do aminoácido arginina, excretado principalmente pelos rins, tornando-se um marcador endógeno da função renal de filtração, sendo indicador mais confiável que a creatinina e podendo ser

utilizado para a detecção de lesões renais agudas e crônicas mais cedo que outros métodos. A SDMA é um biomarcador utilizado para detectar doenças renais em animais. Trata-se de uma molécula estável, de baixo peso molecular, carregada positivamente, produzida por meio de metilação de resíduos de arginina em proteínas intracelulares. A SDMA é suscetível à filtração glomerular e uma grande parte dela é eliminada pelos rins e excretada na urina (Silva, *et al.* 2017).

A creatinina, no entanto, é um produto derivado da creatina, utilizada para armazenar energia no tecido muscular. A concentração de creatinina no sangue está relacionada à massa muscular. Quando um animal está em estado de atrofia muscular ou apresenta enfermidades relacionadas, ocorre uma diminuição nas taxas de creatinina no sangue. A eliminação da creatinina é feita pelos rins. No entanto, altos níveis desse catabólito no sangue podem indicar comprometimento da filtração glomerular, levantando a suspeita de lesão renal (Pecoits-Filho, 2004).

Comparando a concentração sérica de creatinina com outras opções, como a ureia, por exemplo, que também é muito utilizada nas avaliações renais, é fato que a creatinina se trata de um indicador mais preciso da função renal, pois não é influenciada pela dieta ou por hemorragias gastrointestinais, e não é reabsorvida pelos túbulos renais. A perda de função renal é irreversível quando as alterações na creatinina sérica são detectadas, e o prognóstico a longo prazo é reservado (Dusse, *et al.* 2016).

Os valores de referência para a creatinina sérica variam entre as espécies e podem ser influenciados pelo tamanho corporal e pela massa muscular. Em cães, a faixa é de 0,5-1,5 mg/dl, e em gatos, a faixa é de 0,8-1,8 mg/dl (Ettinger; Feldman; Cote, 2010).

Ainda que a dosagem de creatinina sérica seja o método mais comum para avaliar a função renal devido ao menor custo e maior disponibilidade do exame, a SDMA é mais sensível, uma vez que não é influenciada pela massa muscular do paciente. Quando há um aumento nos níveis de SDMA acima de 14 µg/dl em gatos e cães adultos, ou acima de 16 µg/dl em cães filhotes, isso indica a suspeita de lesão renal. Portanto, a quantificação da SDMA é um complemento valioso no diagnóstico e monitoramento de doenças renais em animais (Silva, *et al.* 2017).

Também, é importante destacar a relevância da proteinúria como um indicador no diagnóstico da DRC, juntamente com a relação entre proteinúria e creatininúria, fornecendo um indicativo precoce da insuficiência renal. As moléculas de proteína permanecem no interior dos glomérulos porque são grandes demais para passar através deles, enquanto as moléculas de creatinina são menores e são facilmente descartadas. É comum que os níveis de creatinina na urina estejam elevados. No entanto, quando ocorre um aumento simultâneo na proteinúria, isso pode indicar uma lesão no glomérulo. A análise de urina e a razão proteína:creatinina são exames cruciais para a avaliação da função renal. Quanto maior a quantidade de proteína presente na urina, maior será a RPC. Acreditamos que a combinação desses parâmetros com a dosagem de SDMA pode oferecer uma abordagem integrada para solucionar casos de DRC antes que a doença progrida (Thrall *et al.* 2017).

Embora a RPC seja um exame de grande valor para o diagnóstico de doença renal, é importante observar que os valores podem ser afetados por interferências pré-renais ou pós-renais, como inflamação, infecção urinária, pH alcalino e hematúria. Portanto, é necessário levar em consideração outros fatores clínicos e realizar uma avaliação abrangente para a correta interpretação dos resultados (Kerr, 2003. Thrall

et al. 2017).

Neste projeto, nosso objetivo foi abordar as indagações fundamentais relacionadas ao diagnóstico precoce da doença renal crônica (DRC) em animais, com a eficácia das dosagens de SDMA e RPC. Reconhecendo a importância de identificar precocemente a DRC, buscamos responder questões-chave, incluindo sinais clínicos que indicam suspeita da doença, métodos eficientes para o diagnóstico precoce e diferencial, e a viabilidade das dosagens de SDMA e RPC na prática clínica. Com base nestes estudos abordaremos se as dosagens da RPC e de SDMA foram ou não eficazes para diagnóstico precoce da doença renal crônica. É relevante investir em pesquisas que busquem identificar marcadores capazes de oferecer resultados eficazes para um diagnóstico precoce, considerando a escassez de meios auxiliares disponíveis na prática clínica.

No que diz respeito aos métodos de dosagem, a comparação dos resultados alterados obtidos por meio da RPC e do SDMA é de fundamental importância. Essa análise comparativa permitirá identificar qual teste apresenta melhor resultado em relação aos achados clínicos e avaliar o custo-benefício de cada um. Dessa forma, o presente projeto contribuirá para o avanço dos estudos e debates científicos na área de Nefrologia Veterinária.

2 Material e Métodos

A presente pesquisa retrospectiva foi realizada em um laboratório exclusivamente veterinário, localizado no município de Ponta Grossa/PR, com dados obtidos durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2024. Os animais foram selecionados aleatoriamente, entre caninos, sem limite de idade, sem preferência por sexo ou quaisquer outros critérios de exclusão, haja visto que foi realizado o estadiamento destes animais, incluindo saudáveis e doentes, totalizando 10 animais escolhidos. Também, realizadas as medições das dosagens de creatinina, RPC e SDMA por meio dos métodos de jaffé modificado, colorimetria e imunofluorescência direta, respectivamente. A dosagem de creatinina foi realizada para auxiliar o estadiamento, não sendo o foco principal deste projeto. A fim de garantir precisão e confiabilidade dos resultados, todas as amostras foram processadas imediatamente após a entrada ao laboratório, que trabalha com um rigoroso processo de controle de qualidade.

Para a dosagem de creatinina, foi utilizado 2ml de sangue total coletado em tubo com ativador de coágulo. A amostra foi encaminhada para centrifugação a 3.000 rpm por 5 minutos no equipamento de centrifugação LS-3 Plus (CELM). Em seguida, com o auxílio de uma micropipeta calibrada, foram coletados 200 µL do soro, transferidos para um cálice e encaminhado para a dosagem de creatinina, utilizando os reagentes de Creatinina K vet (Labtest) no equipamento bioquímico Rayto Chemray 120, por meio do método de jaffé modificado.

Para a dosagem de RPC, foi utilizada 1 ml de amostra de urina, que posteriormente foi encaminhada para centrifugação a 1.500 rpm por 5 minutos no equipamento de centrifugação LS-3 Plus (CELM). Após coleta do sobrenadante, 100 µL foram diluídos em uma proporção de 1:2 com água deionizada e encaminhado para a determinação da creatinúria, utilizando os reagentes de Creatinina K vet (Labtest) no equipamento bioquímico Rayto Chemray 120, por meio do método de colorimetria. O restante da amostra foi utilizado para a dosagem da proteinúria, sem diluição, utilizando o reagente Sensiprot (Labtest) no mesmo equipamento bioquímico, também pelo método de colorimetria.

Para a dosagem de SDMA, foi utilizada uma amostra de sangue total, coletado em tubo com ativador de coágulo ou em tubo com anticoagulante. A amostra foi encaminhada para centrifugação a 3.000 rpm por 5 minutos no equipamento de centrifugação LS-3 Plus (CELM). Após separação do soro ou plasma, 100µL foram separados e adicionados a um tubo eppendorf de 1,5 ml. No mesmo tubo, foram adicionados 25µL do tampão de pré-tratamento fornecido no kit de dosagem (Vchek SDMA). A mistura foi homogeneizada utilizando vórtex. Após centrifugação a 10.000 rpm por 5 minutos, com o auxílio de uma micropipeta calibrada, foram coletados 50 µL do sobrenadante, transferidos para um novo tubo eppendorf e misturados com 50 µL do tampão diluente utilizando pipeta com pellet, fornecidos no kit de dosagem. A mistura foi então adicionada à cavidade de amostra do dispositivo teste, inserido no equipamento Vcheck (ECO Diagnóstica) e, após 5 minutos, a dosagem foi finalizada.

Os resultados obtidos foram anexados ao laudo dos respectivos pacientes através do sistema de operação Jalis.

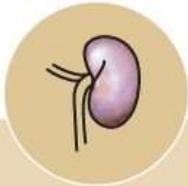
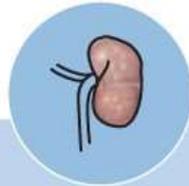
Os casos foram estadiados de acordo com a tabela (Figura 1) de estadiamento proposto pelo IRIS. Dos 10 casos analisados, houve alteração na creatinina do paciente 6, no SDMA dos pacientes 4 e 7 e na RPC dos pacientes 2 e 7. Os pacientes 3, 5, 9 e 10 se encontram no estágio limítrofe do valor de referência da RPC.

O IRIS propôs um sistema de classificação que divide a progressão da DRC em cães e gatos em quatro estágios distintos, sendo eles sem azotemia, azotemia discreta, azotemia moderada e azotemia grave. Inicialmente, esses estágios foram definidos com base nas concentrações de creatinina sérica, devido à sua praticidade na rotina clínica e por ser um marcador da taxa de filtração glomerular. No entanto, o SDMA demonstrou excelentes resultados e foi posteriormente incorporado ao padrão de estadiamento. Acompanhados também pela RPC e Pressão Sanguínea Sistólica como parte do subestadiamento.

Para definir azotemia, podemos caracterizá-la como a elevação das concentrações plasmáticas de creatinina e de outros compostos nitrogenados, como o nitrogênio ureico. A azotemia atua como indicativo de alterações no sistema urinário, contudo, não é possível classificar apenas com base em sua variação se o distúrbio envolvido é pré-renal, renal ou pós-renal. Deve-se ainda correlacionar seus resultados com a densidade específica urinária do animal (Thrall *et al.* 2017).

A azotemia pré-renal pode ocorrer devido à hipovolemia ou doenças adversas, que podem evoluir para uma lesão renal e à azotemia renal. A azotemia renal é caracterizada pela junção da incapacidade de concentrar urina e pode demonstrar a existência de doenças no glomérulo, túbulos, interstício e pelve renal, por exemplo. A azotemia pós-renal pode ser associada à obstrução do fluxo de urina ou em casos mais graves à ruptura da bexiga do animal (Thrall *et al.* 2017).

Figura 1: Estágios da DRC (IDEXX).

					
		Estágio 1 Sem azotemia	Estágio 2 Discreto	Estágio 3 Moderado	Estágio 4 Grave
Creatinina em mg/dL Estágio baseado na creatinina estável	Canino	<1,4	1,4–2,0	2,1–5,0	>5,0
	Felino	<1,6	1,6–2,8	2,9–5,0	>5,0
 SDMA em µg/dL		>14	>14	Aumento moderado	Aumento intenso
	 Considerar o subestadiamento com base na creatinina		≥25		
					≥45
RPC urinária Subestadiamento com base na proteinúria	Canino	Não proteinúrico <0,2	Proteinúria limítrofe 0,2–0,5	Proteinúrico >0,5	
	Felino	Não proteinúrico <0,2	Proteinúria limítrofe 0,2–0,4	Proteinúrico >0,4	
Pressão sanguínea sistólica em mm Hg Subestadiamento com base na pressão sanguínea		Normotenso <150	Hipertensão limítrofe 150–159		
			Hipertenso 160–179	Hipertenso grave ≥180	

Fonte: Vieira (2018)

Observando a figura 1, seu estadiamento sugere quatro estágios da DRC, fazendo parte deles o Estágio I, com aumento da SDMA acima de 14 µg/dl e creatinina dentro dos valores de referência, classificando-se como paciente não azotêmico; Estágio II, a concentração sérica de SDMA é ≥25 µg/dL e creatinina sérica entre 1,4 e 2,0mg/dL para cães e 1,6 e 2,8mg/dL para gatos; Estágio III, concentração de SDMA ≥45 µg/dL e creatinina sérica entre 2,1 e 5,0mg/dL para cães e entre 2,9 e 5,0mg, e Estágio IV com concentrações de SDMA ≥45 µg/dL a azotemia renal severa, na qual a creatinina sérica é superior a 5,0mg/dL para cães e gatos. A RPC e a pressão sanguínea sistólica são utilizadas como padrão de subestadiamento e os resultados devem ser relacionados com as dosagens de SDMA e Creatinina.

3 Resultados e discussão

O Paciente 1 apresentou como resultados para creatinina 1,1 mg/dL, para SDMA <10 µg/dL e para RPC 0,14 mg/dL, classificando-se para o estágio 1. O Paciente 2 apresentou como resultados para creatinina 1,3 mg/dL, para SDMA 10 µg/dL e para RPC 2,049 mg/dL classificando-se para o estágio 1, proteinúrico. O Paciente 3 apresentou como resultados para creatinina 1,5 mg/dL, para SDMA 13,8 µg/dL e para

RPC 0,2 mg/dL classificando-se para o estágio 2. O Paciente 4 apresentou como resultados para creatinina 0,6 mg/dL, para SDMA 20,9 µg/dL e para RPC 0,17 mg/dL, classificando-se para o estágio 2. O Paciente 5 apresentou como resultados para creatinina 0,9 mg/dL, para SDMA 11,3 µg/dL e para RPC 0,23 mg/dL, classificando-se para o estágio 1, com proteinúria limítrofe. O Paciente 6 apresentou como resultados para creatinina 1,5 mg/dL, para SDMA 9,0 µg/dL e para RPC 0,05 mg/dL, classificando para o estágio 1. O Paciente 7 apresentou como resultados para creatinina 0,8 mg/dL, para SDMA 26,3 µg/dL e para RPC 0,96 mg/dL, classificando para o estágio 3, proteinúrico. O Paciente 8 apresentou como resultados para creatinina 0,8 mg/dL, para SDMA 13,9 µg/dL e para RPC 0,15 mg/dL, classificando-se para o estágio 1. O Paciente 9 apresentou como resultados para creatinina 0,7 mg/dL, para SDMA 12,8 µg/dL e para RPC 0,238, classificando-se como estágio 1, com proteinúria limítrofe. O Paciente 10 apresentou como resultados para creatinina 0,8 mg/dL, para SDMA 14,8 µg/dL e para RPC 0,23, classificando-se como estágio 1, com proteinúria limítrofe.

Foi observado que, entre os pacientes estudados, todos apresentaram níveis de creatinina normais ou ligeiramente elevados segundo os padrões estabelecidos pelo IRIS. Nos casos em que o SDMA estava elevado, os níveis de creatinina permaneceram dentro dos limites de referência. No entanto, a RPC mostrou-se alterada mesmo em casos em que tanto a creatinina quanto o SDMA estavam normais, demonstrando ser um marcador mais precoce que a creatinina. Esses achados indicam que os animais que demonstraram alterações devem ser mantidos sob monitoramento.

A análise comparativa dos exames para o diagnóstico da DRC revela que a utilização combinada de creatinina, SDMA e RPC proporciona uma avaliação mais abrangente da função renal. A creatinina é útil na identificação de estágios avançados da DRC, enquanto o SDMA é mais sensível para a detecção precoce. A RPC, por sua vez, é fundamental para quantificar a proteinúria, fornecendo informações sobre a gravidade do dano renal.

Segundo Thrall (2017), dependendo da gravidade e da cronicidade da doença, assim como quaisquer tratamentos que tenham sido realizados para retardar a progressão da doença, as alterações laboratoriais podem ser inexistentes, leves, moderadas ou acentuadas. A gravidade da doença renal pode ser graduada em estágios, 1, 2, 3 e 4, com base na gravidade dos sinais clínicos, resultados de exames físico e laboratorial. O estágio da doença renal é correlacionado à gravidade das lesões renais e ao prognóstico. À medida que ocorre a progressão do estágio da doença renal, também aumenta a gravidade das alterações laboratoriais e a porcentagem de animais que apresentam essas alterações.

Diante disso, colocar a RPC como parte fundamental do estadiamento e do acompanhamento da função renal é de extrema importância, já que possibilita detecção precoce de sinais que acompanham a DRC.

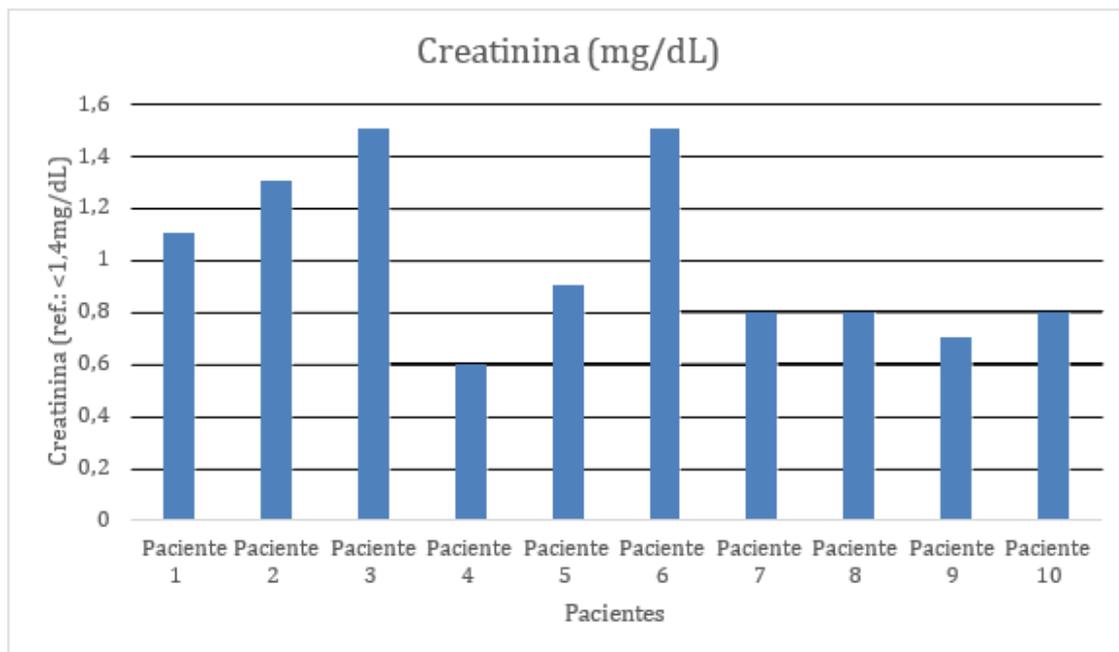
A creatinina é um marcador comumente utilizado na prática clínica para a avaliação de doenças renais, no entanto não satisfaz diagnósticos precoce da DRC, uma vez que alterações nos níveis de creatinina geralmente só são observadas quando grande parte da função glomerular já está comprometida. (Dunaevich, *et al.* 2020).

Nos casos dos pacientes 3 e 6, conforme gráfico 1, que apresentaram resultados alterados, essas variações podem ser atribuídas a outros fatores além da DRC. Por

isso, é essencial que esses animais sejam mantidos sob observação contínua para um diagnóstico mais preciso.

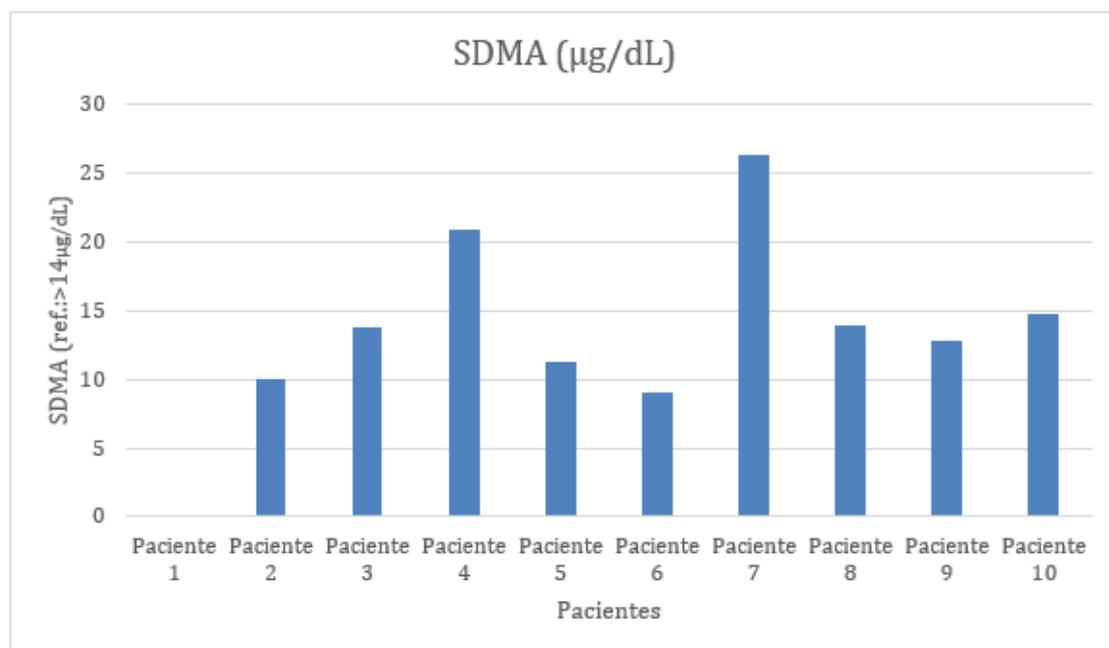
O gráfico 1, a seguir, aborda os resultados obtidos das dosagens de creatinina sérica nos 10 animais selecionados.

Gráfico 1: Dosagens de creatinina séria



O gráfico 2, a seguir, aborda os resultados obtidos das dosagens de SDMA nos 10 animais selecionados.

Gráfico 2: Dosagens de SDMA



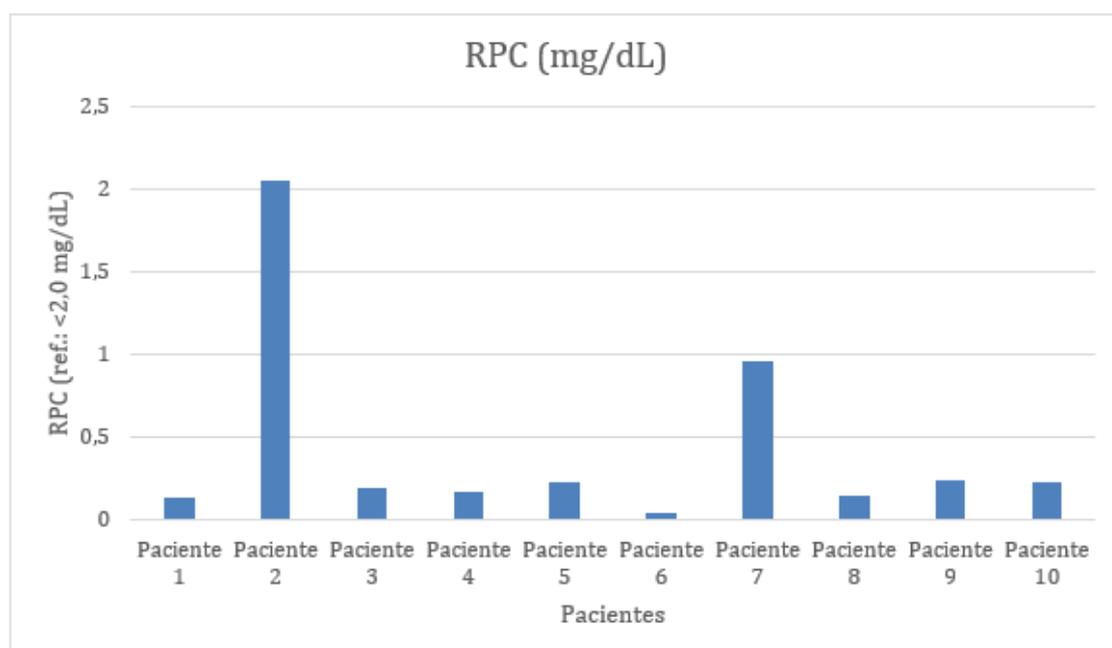
Os níveis de SDMA tendem a aumentar no plasma sanguíneo, em média, 17

meses antes de ocorrer um aumento nos níveis de creatinina, o que o posiciona como um marcador precoce e altamente sensível de disfunção renal. Estudos demonstram que o SDMA possui uma sensibilidade de 100%, e uma especificidade de 92%, o que significa que ele possui uma alta taxa de acertos em identificar corretamente os indivíduos sem a condição (González, Silva, 2022).

Atualmente, diversos biomarcadores renais estão sendo investigados, cada um com suas próprias vantagens e desvantagens. Entre a ampla gama de biomarcadores em estudo, o SDMA tem se destacado e mostrado maior potencial para a comunidade científica. A utilização de biomarcadores mais sensíveis e específicos melhora o diagnóstico e possibilita um prognóstico mais preciso, contribuindo assim para uma orientação terapêutica mais adequada e uma melhor qualidade de vida para os animais com doença renal (Gueddes, 2013 apud Oliveira, 2020).

O gráfico, a seguir, 3 aborda os resultados obtidos das dosagens de RPC nos 10 animais selecionados.

Gráfico 3: Dosagens de RPC



A distinção entre proteinúria fisiológica e patológica é crucial para a identificação adequada da causa subjacente. A proteinúria fisiológica é geralmente transitória e tende a diminuir quando a causa subjacente é corrigida. Em contraste, a proteinúria patológica pode ter origem renal ou não renal. A proteinúria renal é causada pelo aumento da filtração glomerular de proteínas plasmáticas, frequentemente associada à hipertensão intraglomerular. Por outro lado, a proteinúria não renal está relacionada a condições como inflamação do trato urinário inferior ou hemorragia. A diferenciação precisa entre esses tipos de proteinúria é essencial para o diagnóstico e tratamento apropriados das condições subjacentes (Grauer, 2016 apud Almeida, 2021).

A interpretação da comparação da creatinina sérica e da creatinina na urina demonstra que os achados laboratoriais envolvidos nestas dosagens podem ser um fator relevante para a avaliação da presença de lesão renal. Em um animal que encontra-se saudável, é possível observar através das dosagens que os níveis de creatinúria são elevados, enquanto no soro sanguíneo encontram-se em níveis

baixos. Com a possível lesão renal, esses fatores se alteram, caracterizando menor quantidade de creatinina a ser excretada da urina e maior quantidade de creatinina concentrada no soro sanguíneo (Thrall *et al.* 2017).

A mensuração da RPC é o método mais prático e simples entre os três avaliados, pois requer apenas uma amostra de urina, que pode ser coletada até mesmo por micção espontânea. Além disso, o custo desse exame é significativamente inferior ao da dosagem de SDMA, facilitando sua adoção na rotina clínica. Entre os pacientes selecionados, observou-se que os pacientes 1, 4, 6 e 8 apresentaram resultados inferiores a 2,0 mg/dL, caracterizando-se como não proteinúricos. Os pacientes 3, 5, 9 e 10 tiveram resultados entre 0,2 e 0,5 mg/dL, indicando proteinúria limítrofe. Por fim, os pacientes 2 e 7 tiveram resultados superiores a 0,5 mg/dL, sendo considerados proteinúricos, podendo indicar certo grau de lesão renal.

A avaliação da creatinina, SDMA e RPC nos 10 pacientes estudados revelou a importância da combinação desses marcadores para uma análise mais abrangente da função renal em animais de companhia. Os achados indicam que o SDMA é um marcador mais sensível para a detecção precoce da DRC, enquanto a RPC ajuda a identificar a proteinúria subclínica, mesmo quando os níveis de creatinina estão normais. A utilização combinada desses marcadores pode melhorar significativamente o diagnóstico precoce e o monitoramento da DRC, permitindo intervenções terapêuticas mais eficazes e oportunas.

Embora todos os pacientes apresentassem níveis de creatinina normais ou ligeiramente elevados, o SDMA mostrou-se alterado em alguns casos, mesmo com creatinina dentro dos limites de referência, destacando sua sensibilidade para a detecção precoce da DRC. Além disso, a RPC indicou a presença de proteinúria em situações em que os outros dois marcadores se mantiveram normais, sugerindo que a RPC é crucial para quantificar a proteinúria e avaliar a gravidade do dano renal.

Os resultados dos pacientes, classificados conforme o sistema de estadiamento da IRIS, indicam a necessidade de observação contínua, especialmente para aqueles com alterações em RPC e SDMA. A creatinina é eficaz na identificação de estágios avançados da DRC, enquanto o SDMA é mais sensível para detecção precoce e a RPC oferece informações detalhadas sobre a proteinúria. Essas descobertas corroboram com a literatura existente, como descrito por Thrall (2017), que enfatiza a variação nas alterações laboratoriais dependendo do estágio e da cronicidade da doença renal.

A utilização combinada de creatinina, SDMA e RPC é recomendada para um diagnóstico mais preciso e um monitoramento eficaz da DRC, permitindo intervenções terapêuticas oportunas e melhor qualidade de vida para os animais afetados. Casos específicos, como os dos pacientes 3 e 6, demonstram a importância de uma observação contínua para um diagnóstico diferencial mais preciso, visto que outras condições além da DRC podem influenciar os resultados laboratoriais.

No entanto, este estudo foi limitado por um tamanho de amostra pequeno e a falta de diversidade na população estudada, o que pode limitar a generalização dos resultados. Isto se deve muito ao valor agregado ao exame de SDMA, haja visto que é uma descoberta recente, seu custo ainda se encontra alto, dificultando o estadiamento correto e completo dos pacientes. Pesquisas futuras devem incluir uma amostra maior e mais diversificada para confirmar estes achados e investigar a eficácia de outros potenciais marcadores de disfunção renal.

4 Conclusão

Ficou claro que as dosagens de RPC e de SDMA são excelentes marcadores no diagnóstico precoce da DRC. Contudo, o SDMA possui valor elevado, dificultando o monitoramento constante da evolução da DRC na rotina clínica. O SDMA agiu como esperado, já que sua alteração deve ocorrer com 25% de perda da função glomerular. Foi possível notar resultados elevados do SDMA quando a creatinina ainda apresentava normalidade. A associação das dosagens de RPC e SDMA pode ser recomendada para um diagnóstico mais precoce e um monitoramento eficaz da DRC.

Entretanto, a RPC obteve excelentes resultados a partir da análise das dosagens, se mostrando alterada mesmo em casos em que tanto a creatinina quanto o SDMA apresentaram resultados normais, comprovando maior precocidade que as demais dosagens. Além disso, a RPC pode ser utilizada como parâmetro de avaliação antes mesmo da dosagem de creatinina ou em conjunto da dosagem de creatinina sérica na rotina clínica, já que a elevação da proteinúria pode ocorrer antes da azotemia. A RPC atua como um excelente exame de monitoramento, acessível devido ao seu baixo custo e amostra de fácil obtenção.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, por guiar e iluminar nossos passos na estrada até aqui, desde o momento em que a Medicina Veterinária entrou em nossos corações, sempre nos mantendo firmes e em pé diante a todos os desafios. Gratas por Ele ter nos ensinado a amar incondicionalmente aqueles que não conseguem chegar até nós por meio de palavras, mas sim entre latidos e miados.

Somos gratas à nossa família, que sempre nos apoiou e incentivou quando tudo parecia que não daria certo. Às nossas mães, que com muita força nos sustentaram, não somente financeiramente, como também emocionalmente, nos tornando mais fortes do que um dia achávamos que seríamos. Sem o seu apoio, este sonho não teria se tornado realidade. Se formos metade das mulheres que vocês são, seremos imensamente felizes.

Gostaríamos de expressar nossa gratidão a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. Agradecemos imensamente ao nosso orientador, Prof. Marcos André Aleixo, por acreditar em nosso trabalho, com sua orientação, paciência e dedicação, que foram fundamentais para sua conclusão. Agradecemos ao Professor Mauro Müller Cwiertnia, que nos engrandeceu com seus vastos ensinamentos e conselhos sobre a área laboratorial. Agradecemos ao CESCAGE e a todos os professores que, com seu conhecimento e dedicação, contribuíram para a nossa formação acadêmica.

À Halley, Hannah e Snoopy, nossos filhos de quatro patas, que nos trouxeram tanta alegria e companheirismo, além de serem nossos pacientes nas aulas de anatomia.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, nosso muito obrigado.

Em memória de Rodrigo da Silva Borges, para sempre em nossos corações.

Referências

BUSH, B.M., **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínico de Pequenos animais**. São Paulo, Roca, p. 169 – 232, 2004.

DUNAEVICH, Asia. *et al.* **Acute on chronic kidney disease in dogs**: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *Journal of veterinary internal medicine*, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044036/>. Acesso em: 20 jun. 2024.

DUSSE, L. M. *et al.*, **Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente**. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2016.

ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C., COTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Saunders Elsevier, of International Renal Interest Society, 2010.

FERREIRA NETO, J. M.; VIANA, E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia Clínica Veterinária**. Belo Horizonte, Rabelo e Brasil, p. 218-223, 1978.

FLECK, Christian, *et al.* Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. **Clinica Chimica Acta**, Volume 336, Issues 1–2, 2003, Pages 1-12, ISSN 0009-8981, [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00338-3](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00338-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898103003383?via%3Dihub>. Acesso em 10 mai. 2024.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. EPub rev., atual. e ampl. Porto Alegre: [s.n.], 2022. ISBN 978-65-00-43160-5. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/237269>. Acesso em: 20 jun 2024

KERR, Morag G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia** / Morag G. Kerr; [tradução da 2. Ed. Original de Angela Basic, Samantha Ive Myashiro]. São Paulo: Roca, 2003. p. 239-240.

LUCKSCHANDER, N. *et al.*, Dietary NaCl does not affect blood pressure in healthy cats. **J Vet Intern Med**, v.18, n.4, p.463-467, 2004. Disponível em: <https://sonar.ch/global/documents/1027>. Acesso em: 05 maio 2024.

MCKENNA, Myles; PELLIGAND, Ludovic; ELLIOTT, Jonathan; COTTER, Daniel; JEPSON, Rosanne. Relationship between serum iohexol clearance, serum SDMA concentration, and serum creatinine concentration in non-azotemic dogs. **J Vet Intern Med**. 2020 Jan;34(1):186-194. doi: 10.1111/jvim.15659. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725186; PMCID: PMC6979102.

MIYAKAWA, H. *et al.* Evaluation of the progression of non-azotemic proteinuric chronic kidney disease in dogs, **Research in Veterinary Science**, Volume 138, 2021, Pages 11-18.

MORAIS, H. Potassium disorders in cats: myths and facts. In: **Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress**. São Paulo, 2009.

NABITY, M.; HOKAMP, J., **Urinary Biomarkers of Kidney Disease in Dogs and Cats, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Volume 53, Issue 1, 2023, Pages 53-71.

NASCIMENTO, Mariana Reato. *et al.* **conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária – revisão de literatura**. ed. v. 16 n. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.26843/investigacao.v16i8.1863>. Acesso em: 19 de mai. 2024.

OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no diagnóstico precoce da insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. Doi. 10.36440/recmvz.v18i3.38106. Disponível em: <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/38106#:~:text=O%20biomarcador%20renal%20Dimetilarginina%20Sim%C3%A9trica%20%28SDMA%29%2C%20tem%20a%20presentado,les%C3%A3o%20renal%20quando%2050%25%20da%20fun%C3%A7%C3%A3o%20est%C3%A1%20comprometida>. Acesso em: 20 jun. 2024

PECOITS-FILHO, R., Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, p. 4-5, 2004.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Doenças do Sistema Urinário. In: Clínica Veterinária – Um tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos: 9o edição**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, cap. 11, p. 429-447, 2002.

RENDEIRO, Jade Carolina Gomes. **Estadiamento e sub-estadiamento da doença renal crônica em cães**. Orientador: Andre Marcelo Conceição Meneses. 2019. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus Belém, PA, 2019. Disponível em: <https://bdta.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/1734>. Acesso em: 19 de mai. de 2024.

RIELLA, M. C., **Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos**. Miguel Carlos Riella. – 6.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SEELEY, R.R.; STEPHENS, T.D; TATE, P. **Anatomia & Fisiologia. 6 ed. Lusociência**, 2003. p. 43, 1017-1018.

SILVA, Michele Oliveira da; MARCUSSO, Paulo Fernandes. Estadiamento Da Insuficiência Renal Crônica Em Cães E Gatos Pela International Renal Interest Society (Iris), O Que Mudou? **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**. UEM, Umuarama, v. 4, Suplem. 2, 2017 ISSN 2358-4610. Acesso em: 20 jun. 2024

THRALL, M. A., WEISER, G., ALLISON, R. W., CAMPBELL, T. W., **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**, 2. Ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; *et al.* **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. ROCA: Grupo GEN, 2024. E-book. ISBN 9788527740418. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527740418/>. Acesso em: 22 jun. 2024

TAIN, Y.; HSU, C. **Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA)**. *Toxins* 2017, 9, 92. <https://doi.org/10.3390/toxins9030092>. Acesso em: 22 jun. 2024

VILLALBA, I. L., SÁNCHEZ, I. M., **Guia Prático De Interpretação Laboratorial e Diagnóstico Diferencial de Pequenos Animais: Hematologia e Bioquímica**. São Paulo, MedVet, 2020.