

O uso da dimetilarginina simétrica (SDMA) no diagnóstico e estadiamento da doença renal crônica em felinos: revisão de literatura

Symmetrical dimethylarginine (SDMA) use in diagnostic and staging of chronic kidney disease in felines: a literature review

Resumo

O objetivo desta revisão de literatura é descrever os testes laboratoriais utilizados rotineiramente na clínica de pequenos animais para a detecção da doença renal crônica (DRC) em felinos, enfatizando o diagnóstico precoce desta afecção pela utilização de uma nova ferramenta laboratorial, a dimetilarginina simétrica (SDMA). A DRC caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível dos néfrons, sendo a filtração a função mais básica dos rins, correlacionada, assim, à taxa de filtração glomerular (TFG) e à massa renal funcional. Embora a mensuração da taxa de filtração glomerular seja método de referência para a avaliação da função renal, seu uso infrequente permite o uso de marcadores alternativos, como a concentração de uréia e creatinina séricas. O SDMA é uma molécula estável, sendo amplamente excretado pelo rim, o que o torna um bom candidato à biomarcador renal, pois seu tamanho e carga permitem que seja livremente excretado por filtração glomerular. A dosagem do SDMA é extremamente precisa, sendo o diagnóstico precoce de DRC possível atualmente, intervenções renoprotetoras que retardam seu progresso, ou visam estabilizar a doença, são possíveis.

Abstract

The purpose of this literature review is to describe laboratory tests routinely used in the small animal clinic for the detection of chronic kidney disease in felines, emphasizing the early diagnosis of this condition using a new laboratory tool for symmetrical dimethylarginine (SDMA). Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by the progressive and irreversible loss of the nephrons, which is the most basic function of the kidneys, correlated with the glomerular filtration rate (GFR) and the functional renal mass, respectively. Although the measurement of TF glomerular filtration rate is a reference method for the evaluation of renal function, its infrequent use allows the use of alternative markers such as serum urea and creatinine concentration. SDMA is a stable molecule, being widely excreted by the kidney, which makes it a good candidate for renal biomarker because its size and load allow it to be freely excreted by glomerular filtration. The SDMA dosage is extremely accurate, with the early diagnosis of CKD being currently possible, thus allowing for renoprotective interventions that delay its progress or aim to stabilize the disease.

Recebido em 25 de abril de 2018 e aprovado em 28 de janeiro de 2019.

Patrícia Pietro Lourenço¹
Karina D'Elia Albuquerque²

Rua Maria Carlota, 94, casa 4
São Paulo/SP, Brasil
CEP: 03647-000
✉ patricialorenc1@gmail.com



Palavras-chave

SDMA. Doença renal crônica. Felinos.
Estadiamento.

Keywords

SDMA. Chronic kidney disease. Feline.
Staging.

Adoença renal crônica (DRC) é uma das principais causas de morbidade em gatos, especialmente à medida que envelhecem, sendo sua prevalência recentemente identificada e estimada em 1 a 3% nos felinos; dentre estes 30% têm mais de 15 anos de idade ao diagnóstico (ROBERTSON; DAVIS, 2015). Segundo Jericó, Kogika e Andrade Neto (2015) a prevalência de DRC nos felinos é aproximadamente duas a três vezes maior do que em comparação com cães.

Considera-se DRC quando há perda da funcionalidade renal, que se deve a lesões estruturais irreversíveis, levando à destruição de pelo menos 75% dos néfrons funcionais em ambos os rins (MCGAVIN; ZACHARY, 2013).

O diagnóstico e manejo da DRC é uma realidade rotineira na prática clínica de pequenos animais. A IRIS (Internacional Renal Interest Society) formulou as diretrizes da DRC para um estadiamento e tratamento dos pacientes, padronizando práticas de manejo e de diagnóstico (DIAS, 2014; NELSON; COUTO, 2015).

Ainda que a DRC seja uma patologia de caráter progressivo, o diagnóstico antecipado permite que intervenções renoprotetoras atrasem sua progressão (ROBERTSON; DAVIS, 2015; SANTOS, 2017).

¹ Graduanda da Universidade Guarulhos (UNG) Ser Educacional.

² Docente da disciplina de Clínica de pequenos animais da Universidade Guarulhos (UNG) Ser Educacional.

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um novo biomarcador renal preciso para calcular TGF estimado em humanos, sendo mais sensível do que creatinina sérica para avaliar a disfunção renal (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016), permitindo um diagnóstico precoce e já incluído como parte das diretrizes IRIS, modificadas em 2015, para estadiamento da DRC precoce e avançada (HALL *et al.*, 2017).

Esta revisão de literatura visa descrever os testes laboratoriais utilizados rotineiramente na clínica de pequenos animais para a detecção da doença renal crônica, e exalta o diagnóstico precoce pela utilização de uma nova ferramenta laboratorial, a SDMA, sendo hoje o método diagnóstico mais eficaz na detecção da DRC, permitindo uma intervenção precoce do clínico antes destes animais atingirem os estágios finais da DRC.

Doença renal crônica em felinos

Anatomia e fisiologia renal

Os rins, nos mamíferos, são órgãos pareados, complexos que desempenham função de excreção, metabolismo, secreção e regulação (MCGAVIN; ZACHARY, 2013). Recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco, desempenham a manutenção da homeostase do organismo, além da produção de hormônios que regulam a pressão arterial sistêmica e a produção de eritrócitos (KLEIN, 2014).

A organização funcional e anatômica dos rins, como demonstrado na Figura 1, é composta por lóbulos, onde cada lóbulo representa uma coleção de néfron, sendo o parênquima renal composto por córtex e medula, e, assim, uma relação corticomedular de aproximadamente 1:2 ou 1:3 nos mamíferos domésticos (MCGAVIN; ZACHARY, 2013). O néfron é a unidade funcional do rim, composto de glomérulo, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ducto coletor (KLEIN, 2014).

Os gatos possuem cerca de 200.000 néfrons por rim, sendo a urina formada no interior de cada néfron em três etapas: a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular. Uma das funções mais importantes do rim é a manutenção do equilíbrio hídrico do organismo (MCGAVIN; ZACHARY, 2013; JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

A taxa de filtração glomerular (TFG) se relaciona com a massa renal funcional, ou seja, ao número de néfrons funcionais, sendo este o volume de plasma filtrado pela cápsula de Bowman do capilar glomerular por unidade de tempo (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015). Os rins mantêm a TFG em um nível relativamente constante, apesar de alterações na pressão arterial sistêmica e

no fluxo sanguíneo renal, sendo mantida dentro de uma variação fisiológica pela modulação renal da pressão arterial sistêmica e do volume intravascular, feitos pelo controle intrínseco do fluxo sanguíneo renal e da pressão dos capilares glomerulares (KLEIN, 2014).

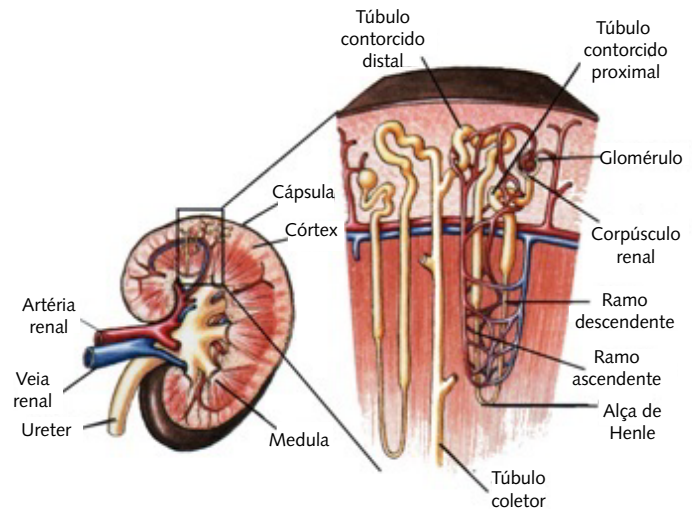


Figura 1 – Rim. A) Corte longitudinal do rim que ilustra sua morfologia e circulação; B) Disposição dos néfrons corticais e justamedulares.
Fonte: Cheida, 2003.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um importante regulador da TFG e do fluxo sanguíneo renal. A renina é um hormônio liberado pela estimulação decorrente da redução na pressão de perfusão renal, mais frequentemente causada por uma hipotensão sistêmica (MCGAVIN; ZACHARY, 2013).

Valores dentro da normalidade da TGF em felinos são de 2 a 4 ml/min/kg. Estes são dependentes do fluxo sanguíneo renal adequado, do número de néfrons funcionais e da pressão sanguínea tanto tubular como intersticial, sendo assim um método não tão simples de ser mensurado (THRALL *et al.*, 2015).

A DRC caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível dos néfrons e tem evolução insidiosa evoluindo progressivamente para uremia, insuficiência renal crônica (IRC) e falência renal (SANTOS, 2017).

Estadiamento renal

Calcula-se que, aproximadamente, um a cada três gatos desenvolverão alguma forma de doença renal, sendo que o quanto antes for detectado a doença renal torna-se possível uma intervenção pelo melhor tratamento para cada paciente em estágios menos avançados da doença, sendo hoje este teste já disponível a todos os veterinários a partir do laboratório IDEXX (IDEXX LABORATORIES, 2017).

Embora a mensuração direta da TFG seja amplamente aceita como método de referência para a avaliação da função renal, os clínicos frequentemente usam marcadores

de substituição, como a concentração de uréia e creatinina séricas para determinar a adequação da TFG (BROWN, 2016).

A determinação da concentração de creatinina plasmática repetida em pelo menos duas ocasiões, estando o animal estável, em jejum alimentar e hidratado não detectaram diminuições leves a moderadas na TFG (AUGUST, 2011; DIAS, 2014; INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2016).

As variações de creatinina transitórias pré-renais ou pós-renais devem ser descartadas mesmo que haja o diagnóstico já estabelecido de DRC, bem como levar em consideração a condição corpórea do paciente, especialmente a massa muscular, para evitar a ocorrência de classificação errônea (GALVÃO et al., 2010).

Exames laboratoriais

A creatinina plasmática é derivada, praticamente em sua totalidade, do catabolismo da creatina presente nos tecidos musculares, classificado com um metabólito utilizado para armazenar energia no músculo sob a forma de fosfocreatina. A utilização dessa reserva muscular ocorre de maneira constante e irreversível, com uma produção de aproximadamente 2% ao dia, proporcional à massa muscular, tendo uma produção constante de creatinina (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

A concentração sérica de creatinina não é capaz de detectar graus leves de perda da função renal, decorrente da sua baixa sensibilidade, inviabilizando sua mensuração como método de diagnóstico precoce, sendo viável em pacientes com redução a partir de 75% na TFG, indicando acometimento renal de intensidade moderada a grave (POLETTTO, 2016).

A análise laboratorial da urina pode oferecer informações sobre a natureza da disfunção renal, auxilia no diagnóstico de inflamação das vias urinárias, disfunção tubular renal e doença glomerular, também permite uma detecção mais precoce desta quando comparada aos testes sanguíneos (DONGEN; HEIENE, 2013).

A densidade específica urinária é um método de triagem bem utilizado para detecção em alterações na capacidade de concentração urinária. Esta é definida como o peso de uma solução comparado ao mesmo volume de água, sendo quantificado por refratometria (POLETTTO, 2016).

O estado inicial de hidratação do paciente deve ser sempre interpretado diante da densidade específica urinária. A urina diluída pode ser normal em pacientes com hiper-hidratação, pois os rins tentam eliminar o excesso de água existente (THRALL, et al., 2015).

No caso de urinálise seriadas revelarem densidade específica urinária entre 1,007 e 1,013 há indicativo de que os rins não estão concentrando nem diluindo o filtrado

glomerular, ou seja, a urina é isostenúrica com relação ao plasma sanguíneo, podendo estar associada à DRC com deficiência parcial da função renal ou diminuição da capacidade de retenção de água (ELLIOTT; BROWN, 2004).

Seguindo o estadiamento, a IRIS recomenda que os pacientes sejam subestadiados, sempre que possível, de acordo com outros dois fatores importantes: a quantidade de proteína excretada na urina e a pressão arterial sistêmica (ELLIOTT; WATSON, 2010; FREITAS, 2010).

A avaliação destes parâmetros se torna aconselhável, pois cada um deles pode ocorrer separadamente ou em conjunto em qualquer estágio da DRC, além de ambos serem considerados fatores de risco de lesão renal progressiva, nos quais a proteinúria e a hipertensão podem influenciar no prognóstico do paciente (POLZIN et al., 2010).

Dimetilarginina Simétrica (SDMA)

Devido ao uso infrequente da medição direta de TFG na prática veterinária e das limitações da disponibilidade de marcadores para função renal, métodos alternativos têm sido utilizados para o diagnóstico da DRC em felinos (BRAFF et al., 2014).

A SDMA e a dimetilarginina assimétrica (ADMA) foram isoladas a partir de urina humana por Kakimoto e Akazawa (1970). Eles descobriram que a excreção desses compostos não era de fontes dietéticas, pensando-se, então, em uma fonte endógena (YERRAMILI et al., 2016).

Em 1992, Vallance et al. (1992) relataram um aumento de oito vezes nos níveis combinados de ADMA e SDMA no soro de pacientes com hemodiálise, e Marescau et al. (1997) relataram que as concentrações de SDMA em soro e urina correlacionaram-se com o grau de insuficiência renal em pacientes não diagnosticados com DRC, sugerindo que o SDMA sérico era um bom indicador para o início da disfunção renal.

A arginina é um aminoácido essencial condicional, e na maioria dos animais a modificação pós-tradução dos grupos de proteína arginina ocorre nas mitocôndrias, envolvendo a enzima proteína arginina metiltransferase, que resulta em dois isômeros estruturais, SDMA e ADMA, e são lançados em circulação após a proteólise (BRAFF et al., 2014; YERRAMILI et al., 2016).

O ADMA é amplamente eliminado por hidrólise enzimática, aproximadamente 80%, já o SDMA é eliminado principalmente através dos rins, por filtração e excreção renal, portanto, as concentrações circulantes são especialmente afetadas por alterações na TFG e, assim, correlacionadas com a função renal, sugerindo o mesmo como candidato ideal para um marcador endógeno da função renal, substituto à creatinina (NABITY et al., 2015). As estruturas moleculares da ADMA e do SDMA são mostradas na Figura 2.

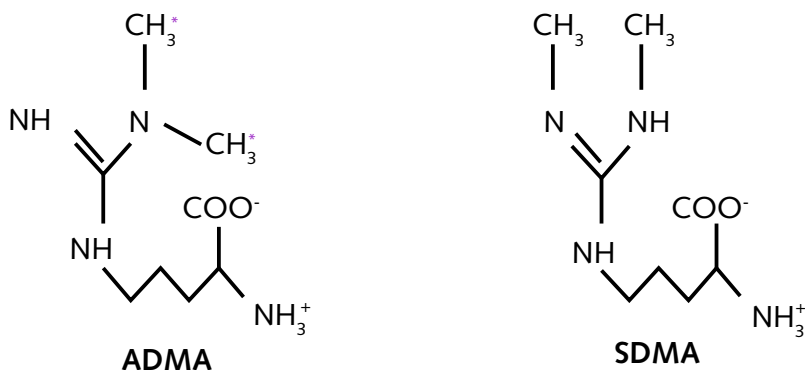


Figura 2 – Estrutura molecular da ADMA e SDMA.
Fonte: Relford; Robertson; Clements, 2016.

A SDMA é uma molécula estável, de baixo peso molecular (202 g/mol), originada de proteínas intracelulares que desempenham um papel fundamental no metabolismo celular básico, sendo produzidas no núcleo de todas as células (KIELSTEIN *et al.*, 2006; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

O SDMA é amplamente excretado pelo rim, o que o torna um bom candidato à biomarcador para a função renal, pois seu tamanho e carga permitem que seja livremente excretado por filtração glomerular, enquanto que, segundo Relford, Robertson e Clements (2016), a ADMA é altamente dependente de proteínas e sofre um metabolismo extenso por enzima específica.

Schwedhelm e Boger (2011) estimaram que a excreção renal de SDMA fosse maior ou igual a 90%, por sua extensa depuração renal explicando sua correlação com outros marcadores de depuração renal e seu potencial adequado como biomarcador endógeno do rim.

IDEXX SDMA™ é um novo teste que auxilia na avaliação da função renal, pois os níveis sanguíneos de SDMA elevam-se antes que ocorra elevação da creatina, e ao contrário desta, o SDMA não é afetado pela perda de massa corporal magra. SDMA e creatinina devem ser interpretados em conjunto, e em associação a urinálise, para uma avaliação adequada da saúde renal (IDEXX LABORATORIES, 2017).

Estudos com gatos já diagnosticados com DRC correlacionam a sensibilidade do SDMA comparado com a creatinina sérica, sendo SDMA aumentado em felinos com queda na TFG, e mostrando a dosagem de creatinina em queda com a idade avançada, diferentemente do SDMA, que persistiu em valores mais elevados (BRAFF *et al.*, 2014; NABITY *et al.*, 2015).

Um aumento persistente do SDMA acima de 14 µg/dl sugere uma redução na função renal. Estes dados foram sugeridos a partir de um levantamento realizado com 86 gatos adultos clinicamente saudáveis, com idade

entre 6 a 15 anos, compreendendo ambos os sexos, variadas raças e com peso entre 3,0 e 9,0 kg (IDEXX LABORATORIES, 2017; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

A dosagem de SDMA por cromatografia líquida com espectrômetro de massa (LC-MS) é extremamente preciso e atualmente considerado o *Gold standard* (BROWN, 2016); o que difere no caso de humanos, no qual utiliza-se o teste de ELISA e valor de “e” em mol/L (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

O teste IDEXX SDMA é um imunoenensaio homogêneo competitivo, de alto rendimento, que utiliza um conjugado de glucose-6-fosfato desidrogenase e anticorpo monoclonal anti-SDMA para quantificar o mesmo em soro ou plasma (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Segundo Schwedhelm e Boger (2011), a técnica é especialmente útil quando se desenvolve um imunoenensaio para uma pequena molécula de biomarcador, como SDMA, que é menos imunogênica.

Um aumento persistente da SDMA acima de 14 µg/dl sugere redução da função renal, se ambos, o SDMA e a creatinina, estão dentro do intervalo de referência, então, a função renal está, provavelmente, dentro da normalidade. Conforme o SDMA e/ou a creatinina se aproximam do limite superior do intervalo de referência, a presença de doença renal em estágio inicial não pode ser completamente descartada (IDEXX LABORATORIES, 2017).

Hall *et al.* (2015) constataram que em média nos felinos a precocidade de diagnóstico ocorre em torno de 15 meses, sendo esta já relatada comum em alguns locais, permitindo, assim, o monitoramento de pacientes nefropatas que possuem dosagens séricas de creatinina dentro do intervalo de referência para a espécie.

De acordo com os resultados obtidos da dosagem de SDMA e creatinina sérica, o laboratório de referência IDEXX sugere as seguintes condutas, como demonstrado na Tabela 1.







	 ESTÁGIO 1 Sem azotemia	 ESTÁGIO 2 Discreto	 ESTÁGIO 3 Moderado	 ESTÁGIO 4 Grave
Creatinine in $\mu\text{mol/L}$	< 1,6	1,6 - 2,8	2,9 - 5,0	> 5,0
 SDMA in $\mu\text{g/dL}$	> 14	> 14	Aumento moderado	Aumento intenso
 Considerar o subestadiamento com base na creatinina		≥ 25	≥ 45	
PU/CU Subestadiamento com base na proteína	Não proteinúrico <0,2 / Proteína limitrofe 02,-04 / Proteinúrico >0,4			
Pressão sanguínea sistólica em mmHG Subestadiamento com base na pressão sanguínea	Normotenso > 150 Hipertensão limitrofe 150-159 Hipertenso 180-179 Hipertenso grave >179			

Figura 3 – Estadiamento proposto pela IRIS, a partir do uso do SDMA.

Fonte: International Renal Interest Society, 2016.

SDMA	CREATININA	CONDUTA
Até 14 $\mu\text{g/dl}$	> 1,6	Possível doença renal, porém, deve-se avaliar o estado de desidratação e realizar uma DEU para confirmação de perda de concentração urinária, podendo assim evidenciar a disfunção renal precoce.
>14 $\mu\text{g/dl}$	< 1,6	Provável que a doença renal precoce esteja presente, se o paciente já apresentar uma perda de musculatura a creatinina pode diminuir "falsamente", podendo a densidade urinária já demonstrar alguma perda de capacidade de concentração de urina.
> 14 $\mu\text{g/dl}$	> 1,6	Função renal provavelmente prejudicada. Uma urinálise completa, com avaliação da DEU e com relação de PU/CU para avaliar a proteinúria e outras evidências de doença renal.
15-19 $\mu\text{g/dl}$	> 1,6	Realizar uma urinálise completa e procurar outra evidência de doença renal, caso negativo ainda assim retestar o paciente em 2 a 4 semanas, se persistir o aumento manejar e monitorar o paciente.

Tabela 1 – Condutas baseadas nas mensurações de creatinina sérica e do SDMA em felinos.

Fonte: IDEXX Laboratories, 2017.

Considerando que a creatinina não aumenta acima do intervalo de referência até que 75% da função renal esteja perdida, estudo realizados por Bilbrough et al. (2018) demonstraram que o SDMA aumenta quando há, em média, uma redução entre 40% e 25% na taxa de filtração glomerular, sendo esse aumento relacionado com uma lesão renal aguda ou ativa e lesão crônica de doença renal, permitindo que os veterinários intervenham mais cedo para resultados bem-sucedidos.

O Catalyst® SDMA Test é um novo sistema de imunoenensaio IDEXX projetado para medir as concentrações de SDMA em amostras de plasma ou de soro de cães e

gatos sem a necessidade de diluir a amostra. Foi projetado para resultados de testes rápidos, confiáveis e precisos nas clínicas a partir de seus analisadores bioquímicos (BILBROUGH *et al.*, 2018).

Amostras de soro coletadas de 113 gatos, incluindo animais saudáveis e pacientes já diagnosticados com DRC, todas as amostras foram analisadas uma vez usando o Catalyst SDMA Test e duas vezes com o método analítico por espectrometria de massa com cromatografia líquida (LC-MS), sendo a média dos resultados da LC-MS obtidas como método de referência e comparado com o Catalyst SDMA (BILBROUGH *et al.*, 2018).

Segundo Patch et al. (2017) este novo método mantém o mesmo intervalo de referência (0-14 $\mu\text{g}/\text{dl}$), diretrizes interpretativas e intervalo (0-100 $\mu\text{g}/\text{dL}$), como no laboratório de referência.

O novo Catalyst® SDMA, ilustrado na Figura 4, demonstra excelente correlação com o método de referência por cromatografia por espectrometria de massa, sendo também verificada a interação das principais alterações obtidas das amostras dos animais, como lipemia, hemólise e icterícia, onde estas não tiveram impacto estatisticamente significativo nas concentrações de SDMA relatadas (IDEXX LABORATORIES, 2017).



Figura 4 – Catalyst® SDMA Test, para analisadores bioquímicos IDEXX. Fonte: IDEXX Laboratories, 2017.

Discussão

O aumento do nível de SDMA reflete a função renal reduzida, de modo que este pode ser encontrado em múltiplos distúrbios quando acometem e reduzem a função renal (YERRAMILI *et al.*, 2016).

Níveis médios de SDMA foram estimados, respectivamente, em humanos saudáveis, gatos, e cães nos valores de 9,6, 9,8 e 9,6 mg/dl , sendo considerado diferenças significativas em tamanho e massa corporal. As concentrações médias das populações praticamente idênticas sugerem ainda que o SDMA é um verdadeiro marcador de filtração não influenciado por fatores extra renais como idade, gênero e musculatura (EL-KHOURY *et al.*, 2011).

Em estudo longitudinal retrospectivo envolvendo 21 gatos com DRC da colônia Nutrition Pet's Hill, o nível de SDMA foi mensurado em amostras congeladas de soro e comparado com a creatinina sérica, permitindo a avaliação de TFG em vários momentos durante toda a vida desses animais antes e depois do diagnóstico de DRC. O nível SDMA aumentou, para maior do que o intervalo de referência em média, 17 meses antes da creatinina sérica (esse aumento mostra uma redução de 40% na TFG). Em dois gatos, o nível de SDMA apresentou-se elevado, com apenas 25% da redução da TFG. Os resultados em série de um representante o caso é fornecido na Figura 5, mostrando um aumento de SDMA para maior do que o intervalo de referência, oito meses antes da creatinina sérica, que se manteve estável até um período de descompensação aguda (HALL *et al.*, 2014).

Hall et al. (2015) correlacionaram a massa muscular com níveis de creatinina sérica e de SDMA. A TGF foi determinada para compreender a verdadeira função renal nesses animais e suas alterações na massa corporal, levando em conta a determinação da massa total, massa gorda e massa muscular magra. Os gatos foram divididos em dois grupos: um com gatos com menos de 12 anos e outro com gatos com mais de 15 anos de idade.

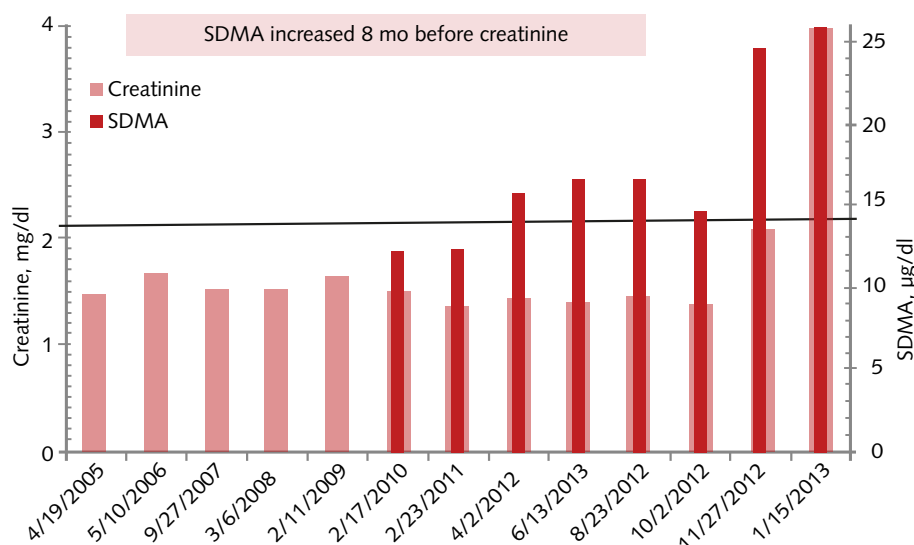


Figura 5 – Mystic, representante escolhida do estudo retrospectivo Hill's Nutrition. O nível creatinina está no eixo Y esquerdo e o SDMA está no eixo Y direito. O tempo está no eixo X. A linha preta sólida representa a extremidade superior do intervalo de referência para ambos marcadores, creatinina a 2,1 mg/dL e a extremidade superior do intervalo de referência para SDMA a 14 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Nos gráficos de barras, a creatinina é representada pelas barras azuis e a SDMA é representada pelas barras vermelhas.

Fonte: Hall et al., 2014; Relford; Robertson; Clements, 2016.

Este estudo mostra que, à medida que os gatos envelhecem, a massa muscular magra total e a TFG diminuíram, a creatinina também apresentou decréscimo à medida que os gatos envelhecem, mesmo com a TFG diminuída, mostrando a alteração errônea pela diminuição da massa muscular magra. Em contraste, o nível SDMA aumentou, refletindo verdadeiramente a diminuição da função renal e significando que não é afetado por mudanças na massa muscular (HALL *et al.*, 2015; YERRAMILI *et al.*, 2016).

A avaliação do SDMA sérica em felinos apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 91% em um estudo de Hall *et al.* (2014), ao passo que a creatinina sérica apresentava sensibilidade de apenas 17%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de apenas 70%.

De acordo com o laboratório IDEXX (IDEXX LABORATORIES, 2015), os valores de SDMA não são influenciados por doenças endócrinas, cardiovasculares, inflamatórias e hepáticas, também não mostram qualquer tipo de correlação com a arginina de origem alimentar nem com a sua concentração sanguínea (GRAUER, 2016).

Porém, em estudo com 94 gatos, sendo 17 com DRC, 40 com cardiomiopatia hipertrófica (CH), 17 com diabetes mellitus (DM) e 20 saudáveis, foram verificadas as medições do SDMA, na qual gatos com CH não foram significativamente diferentes dos gatos saudáveis, no entanto os gatos com DM apresentaram concentrações de SDMA significativamente menores que os controles, um achado que precisa de mais investigação e deve ser mantido em mente ao avaliar a função renal dos gatos com esta endocrinopatia (LANGHORN *et al.*, 2018).

A utilização da SDMA como critério para diagnóstico de animais nos estágios iniciais da DRC, onde normalmente os sinais clínicos estão ausentes ou são mais discretos, mostra-se promissora ao nível do diagnóstico precoce, indicando uma redução da função renal, ainda que o limite superior de concentração plasmática de creatinina de 1,6 mg/dl não seja atingido (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

A IRIS indica que pacientes no estágio II, com condição corporal diminuída e SDMA ≥ 25 $\mu\text{g/dl}$, podem estar subestadiados, e, por isso, é recomendado iniciar o tratamento indicado para os animais no estágio seguinte, assim como acontece com os pacientes no estágio III, nas mesmas condições, mas SDMA ≥ 45 $\mu\text{g/dl}$, recomendando-se neste caso o tratamento para animais do estágio IV (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2016).

À semelhança do que acontece com a creatinina plasmática, os valores de SDMA devem ser interpretados em conjunto com outros achados clínicos e de forma individual para cada paciente (ALEXANDRE, 2018).

Considerações finais

O SDMA demonstrou-se uma nova ferramenta muito eficaz para diagnóstico precoce da DRC, no caso dos felinos, em específico, por sua maior prevalência em comparação aos cães. A antecipação do diagnóstico torna-se de extrema valia, pois as intervenções clínicas e medidas profiláticas para evitar sua progressão acabam por melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

O SDMA também se torna vantajoso em relação à creatinina sérica, por não sofrer interferências em seus valores em casos de doenças concomitantes até então testadas, alterações de dieta e perda de massa muscular. Além de tratar-se de uma molécula que é filtrada via renal em até 90%, como comprovado nos estudos já realizados.

O novo teste agora disponível às clínicas que possuem os aparelhos de análise bioquímica da IDEXX, torna ainda mais presente sua importância para que os veterinários saibam de seus benefícios e o quão eficiente são seus resultados, e talvez num futuro breve teremos uma alteração nos perfis laboratoriais em relação à função renal, com a inclusão do SDMA. 📌

Referências

- AUGUST, J. R. **Medicina interna de felinos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- ALEXANDRE, J. F. **Dimetilarginina simétrica como biomarcador para diagnóstico precoce de doença renal crônica em gatos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/14793>. Acesso em: 20 jan. 2018.
- BILBROUTH, G. *et al.* **IDEXX Catalyst SDMA Test for in-house measurement of SDMA concentration in serum from dogs and cats**. Westbrook: Idexx Laboratories, 2018. 7 p.
- BRAFF, J. *et al.* Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. **Jornal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 28, n. 6, p. 1699-1701, 2014.
- BROWN, S. A. **Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs**. [S.l.]: International Renal Interest Society, 2016. 2 p.
- CHEIDA, L. E. **Biologia integrada: ensino médio**. São Paulo: FTD, 2003. 565 p.
- DIAS, A. O. **Diagnóstico precoce de doença renal crônica em pequenos animais: revisão bibliográfica**. 2014. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

- DONGEN, A. M. V.; HEIENE, R. **Early diagnosis of CKD: how to identify Stage 1.** [S. l.]: International Renal Interest Society, 2013. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.aspx. Acesso em: 10 ago. 2017.
- EL-KHOURY, J. E. *et al.* A simple and fast liquid chromatography-tandem mass spectroscopy method for the measurement of underivatized L-arginine, symmetric dimethylarginine and asymmetric dimethylarginine and establishment of reference ranges. **Analytical Bioanalytical Chemistry**, Heidelberg, v. 402, n. 2, p. 771-779, 2011. Disponível em: <https://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124751>. Acesso em: 7 out. 2017.
- ELLIOTT, J.; BROWN, S. A. **Pocket guide to renal disease in the dog and cat.** Oxfordshire: Nova Professional Media Limited. 2004. 121 p.
- ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. **Overview of the IRIS staging system for CKD.** [S. l.]: International Renal Interest Society, 2010. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>. Acesso em: 6 maio 2018.
- FREITAS, C. F. H. **Estadiamento da doença renal crônica em felinos.** 2010. 105 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, 2010. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/2483>. Acesso em: 3 jun. 2017.
- GALVÃO, A. L. B. *et al.* Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão da literatura. **Nucleus Animalium**, Ituverava, v. 2, n. 1, p. 23-39. 2010.
- GRAUER, G. F. Early diagnosis of chronic kidney disease in dogs and cats: use of serum creatinine and symmetric dimethylarginine. **Today's Veterinary Practice**, Gainesville, v. 6, n. 2, p. 68-72, 2016.
- HALL, J. A. *et al.* Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **Veterinary Journal**, London, v. 202, n. 3, p. 588-596, 2014.
- HALL, J. A. *et al.* Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 29, n. 3, p. 808-814, 2015.
- HALL, J. A. *et al.* Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. **PloS One**, San Francisco, v. 12 n. 4, e0174854, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174854>. Acesso em: 3 jul. 2017.
- IDEXX LABORATORIES. **SDMA Frequently asked questions.** Westbrook, 18 maio 2017. Disponível em: <https://www.idexx.com/files/small-animalhealth/solutions/articles/sdma-faqs.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- IDEXX LABORATORIES. **SDMA impacts how veterinarians diagnose and manage kidney disease in dogs and cats.** Westbrook, 13 out. 2015. Disponível em: http://www.idexx.co.jp/pdf/ja_jp/smallanimal/reference-laboratories/sdma-data-white-paper-pages.pdf. Acesso em: 21 maio 2019.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **IRIS Staging of CKD (modified 2015).** [S. l.], 17 mar. 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>. Acesso em: 10 maio 2017.
- JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 2464.
- KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of N-G, N-G- and N-G, N-Gdimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 245, n. 21, p. 5751-5758, 1970. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/245/21/5751.long>. Acesso em: 10 set. 2018.
- KIELSTEIN, J. T. *et al.* Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function: a meta analysis. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 2445-2451, 2006.
- KLEIN, B. K. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 624 p.
- LANGHORN, R. *et al.* Symmetric Dimethylarginine in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy and Diabetes Mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 32, p. 57-63. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230874>. Acesso em: 21 maio 2019.
- MARESCAU, B. *et al.* Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. **Metabolism**, Philadelphia, v. 46, n. 9, p. 1024-1031, 1997.
- MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 1344 p.
- NABITY, M. B. *et al.* Symmetric Dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a Marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 1036-1044, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26079532>. Acesso em: 15 out. 2018.
- NASCIMENTO, M. R. *et al.* Conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária- revisão de literatura. **Investigação**, Franca, v. 16, n. 8, p. 37-43, 2017.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1512.
- PATCH, D. *et al.* High throughput immunoassay for kidney function biomarker symmetric dimethylarginine (SDMA). **Clinical Chemistry**, Washington, v. 61, n. 10, S135, 2017.
- POLETTI, J. **Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos.** 2016. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica de Felinos Domésticos) –

Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

POLZIN, D. J. *et al.* Chronic kidney disease. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (ed.). **Textbook of veterinary internal medicine**. 7. ed. St. Louis: Saunders, 2010. p. 1822-1872.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**,

Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 941-960, 2016.

SANTOS, T. I. V. **Estadiamento e subestadiamento da doença renal crônica em gatos**. 2017. 102 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.

SCHWEDHELM, E.; BOGER, R. H. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. **Nature Reviews: nephrology**, London, v. 7, p. 275-285, 2011.

THRALL, M. A. *et al.* **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

VALLANCE, P. *et al.* Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 20, n. 12, s60-62, 1992. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199204002-00018>. Acesso em: 20 out. 2018.

YERRAMILLI, M. *et al.* Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice**, Amsterdam, v. 46, n. 6, p. 961-993, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>. Acesso em: 23 out. 2017.