

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS
MEDICINA VETERINÁRIA
LÍGIA MARIA DE CARVALHO

LESÕES RENAIIS EM FELINOS E O USO DO BIOMARCADOR
DIMETILARGININA SIMÉTRICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
RENAL CRÔNICA

Varginha – MG
2021

LÍGIA MARIA DE CARVALHO

**LESÕES RENAIIS EM FELINOS E O USO DO BIOMARCADOR
DIMETILARGININA SIMÉTRICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
RENAL CRÔNICA**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS-MG como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel sob orientação do Prof. Me. Sávio Tadeu Almeida Junior.

**Varginha – MG
2021**

LÍGIA MARIA DE CARVALHO

**LESÕES RENAIIS EM FELINOS E O USO DO BIOMARCADOR
DIMETILARGININA SIMÉTRICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
RENAL CRÔNICA**

Monografia apresentada ao curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS-MG, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel pela Banca Examinadora composta pelos membros:

Aprovada em / /

Me. Sávio Tadeu Almeida Junior
Prof. Orientador – UNIS/MG

Joel de Freitas Paródia
Prof. Convidado – UNIS/MG

Pedro Paulo Rossignoli
Prof. Convidado – UNIS/MG

OBS.:

Dedico este trabalho aos profissionais da Medicina Veterinária, interessados em pesquisas sobre lesões renais em felinos, aplicados e conscientes da necessidade do diagnóstico precoce da doença renal crônica.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar forças e me iluminar em todo o caminho.

Aos meus pais – Sebastiana Costa de Carvalho e Luiz Gonzaga de Carvalho – minhas fortalezas e a base do ser humano que sou hoje.

À minha filha – Larah Hellena –, que esteve ao meu lado, cuidando da loja da família, para que eu pudesse estudar.

À minha irmã – Lisangela –, minha maior motivadora, me impedindo de desistir nos momentos de dificuldade.

Aos meus irmãos Sebastião – Jacks, Érbio e Hermes –, por toda a ajuda e por nunca terem medidos esforços para com as minhas necessidades.

Ao meu namorado – meu amigo, ouvinte, conselheiro e grande amor.

Aos colegas de curso, que a vida acadêmica transformou em verdadeiros amigos. Especialmente, à Karol Alves, Carolina Ferreira, Gabriele Flaviane, Eid Lara e Ângela Aquino, que com paciência, bondade e serenidade me ajudaram e me acolheram sempre.

Ao Grupo Unis-MG, pela oferta de um curso de Medicina Veterinária de qualidade.

Aos grandes mestres que passaram pela minha jornada acadêmica, com conhecimentos profissionalizantes e ensinamentos pessoais e lições de vida de valores imensuráveis. Especialmente, ao professor Pedro Paulo Rossignoli, pela motivação para com o meu tema e pelas ajudas no começo deste caminho monográfico.

Ao meu orientador – professor Sávio Tadeu Almeida Junior – pela acolhida, pela compreensão de minhas limitações e pelo reconhecimento de minhas potencialidades.

A todos, sou grata!

“A compaixão para com os animais é uma das
mais nobres virtudes da natureza humana”

(Charles Darwin)

RESUMO

A doença renal crônica é uma enfermidade muito comum na clínica de pequenos animais, sendo a segunda causa de morte em felinos. É uma patologia caracterizada por distúrbios funcionais e ou anatômicos dos rins. O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver uma revisão de literatura acerca da Doença Renal Crônica (DRC) em felinos, sendo destacado: a etiologia, o diagnóstico, o estadiamento da DRC, os exames e a utilização da Dimetilarginina Simétrica (SDMA) enquanto biomarcador. Considerou-se DRC a perda relacionada à função do rim, devido às lesões da estrutura consideradas como não reversíveis, vindo destruir néfrons dos rins. Identificou-se que o diagnóstico precoce da DRC é possível através de exames complementares, sendo o marcador SDMA, o mais indicado para o diagnóstico precoce da patologia em felinos, por ter demonstrado maior sensibilidade que a creatinina. O ano de 2015 representou um marco para o tema, com a implementação das novas diretrizes da DRC por parte da Sociedade Internacional de Interesse Renal – um sistema novo de classificação, dividindo a doença em quatro os estágios e, conseqüente proposição de um tratamento mais direcionado a cada um. Concluiu-se que o uso dos recursos disponíveis atuais só vem contribuir com a qualidade de vida e sobrevida do animal, permitindo que a doença não progrida, sendo a SDMA um recurso adicional para o diagnóstico e monitorização dos felinos afetados pela DRC.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Felinos. Dimetilarginina Simétrica.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a very common illness in small animal clinics, being the second leading cause of death in felines. It is a pathology characterized by functional and/or anatomical disorders of the kidneys. The general objective of this work was to develop a literature review about Chronic Kidney Disease (CKD) in felines, highlighting: the etiology, diagnosis, staging of CKD, tests and the use of Symmetrical Dimethylarginine (SDMA) as a biomarker. CKD was defined as loss related to kidney function, due to structural damage considered as non-reversible, which destroys kidney nephrons. It was identified that the early diagnosis of CKD is possible through complementary tests, and the SDMA marker is the most indicated for the early diagnosis of the pathology in felines, as it has shown greater sensitivity than creatinine. 2015 represented a milestone for the topic, with the implementation of new CKD guidelines by the International Society of Renal Interest - a new classification system, dividing the disease into four stages and, consequently, proposing a more targeted treatment to each one. It was concluded that the use of current available resources only contributes to the quality of life and survival of the animal, allowing the disease not to progress, with SDMA being an additional resource for the diagnosis and monitoring of felines affected by CKD.

Keywords: *Chronic Kidney Disease. Cats. Symmetric Dimethylarginine.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estadiamento da DRC	23
Quadro 2 – Estadiamento da DRC sugerido pela Sociedade Internacional de Interesse Renal em 2017	23

LISTA DE SIGLAS

DRC	Doença Renal Crônica
FeLV	Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
IRIS	International Renal Interest Society/Sociedade Internacional de Interesse Renal
PTH	Hormônio da Paratireoide
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Anatomia e fisiologia renal	13
2.2 Doença renal crônica	14
2.3 Diagnóstico	15
2.3.1 Ultrassonografia renal.....	16
2.3.2 Exames laboratoriais	17
2.3.3 Urinálise	18
2.3.4 Densidade urinária.....	18
2.4 Biomarcadores e taxa de filtração glomerular.....	19
2.4.1 Creatinina e ureia: exames séricos primários para o diagnóstico inicial de insuficiência renal	20
2.4.2 Dimetilarginina simétrica.....	21
2.5 Estadiamento da doença renal crônica.....	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Patologias renais em pequenos animais é habitual dentro da literatura veterinária, principalmente em felinos, comprometendo a longevidade dos animais, e pode levar ao óbito em curto espaço de tempo (VERLANDER, 2014; JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015; POLETTO, 2016; QUIMBY et al., 2016; SPARKES et al., 2016; SYME, 2016; MOURA, 2019).

O objetivo geral deste trabalho será desenvolver uma revisão de literatura acerca da Doença Renal Crônica (DRC) em felinos, destacando: a etiologia, o diagnóstico, o estadiamento da DRC, os exames e a utilização da Dimetilarginina Simétrica (SDMA).

A problemática da pesquisa se motiva a partir da questão: de que maneira a SDMA pode contribuir para uma qualidade de vida melhor na detecção da DRC em felinos? Enquanto premissa, pressupõe-se que SDMA permite um diagnóstico da DRC em felinos de forma precoce, viabilizado e preconizando a intervenção do médico veterinário antes que o animal evolua para os estágios finais da doença.

A medicina veterinária vem, por meio dos recursos tecnológicos científicos, realizando descobertas e lançando mãos de recursos que contribuem com a qualidade de vida e sobrevida do animal, permitindo que as doenças, de forma geral, não progridam – inclusive as doenças renais crônicas (VERLANDER, 2014; JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015; POLETTO, 2016; QUIMBY et al., 2016; SPARKES et al., 2016; SYME, 2016; MOURA, 2019).

O estudo se justifica devido ao aumento da DRC ter se tornado evidente junto aos felinos e, a demanda por estudos e pesquisas clínica é grande, inclusive pela busca de diagnósticos mais precoces – o que viabiliza entendimentos e proposições de medidas preventivas adequadas.

Sua relevância está em contribuir acadêmico-cientificamente para estudantes e profissionais da medicina veterinária, para a difusão de conhecimentos técnicos e científicos acerca dos tratamentos e suas aplicações na medicina veterinária, em busca de possibilidades para a melhor sobrevida e conforto dos felinos acometidos com DRC.

Para o cumprimento do objetivo, adotou-se a metodologia de pesquisa bibliográfica, subsidiada pela literatura especializada contemporânea (MARCONI; LAKATOS, 2017), especialmente a eletrônica, recorrendo a publicações de estudos nacionais e internacionais, contribuindo para a qualidade da revisão proposta.

A mesma organizou-se, na sequência, com capítulos corridos e inter-relacionados, a saber: anatomia e fisiologia renal; doença renal crônica; diagnóstico; ultrassonografia renal; exames laboratoriais; creatinina e ureia como exame sérico primário; dimetilarginina simétrica e estadiamento da DRC.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia renal

O rim é organizado anatomicamente e funcionalmente a partir de lóbulos, formados a partir de néfrons, no qual um parênquima renal se forma a partir do córtex e da medula – por isso, tem-se a relação cortimedular em mamíferos domesticados (MCGAVIN; ZACHARY, 2013).

Os rins são órgãos pares retro peritoneais, localizados na área sublombar, paralelamente à coluna vertebral. Possuem: polo cranial, polo caudal, borda medial e lateral, superfície dorsal e superfície ventral – tais referências devem ser empregadas para apresentar a posição de alterações renais. O hilo renal – que se forma a partir de veias, artérias, nervos, ureter e os vasos linfáticos – esbarra-se na borda medial (CARVALHO, 2017).

A cápsula fibrosa que reveste o rim tem o objetivo de proteger o órgão, a fim de prevenir sua expansão. Existe, também, uma capsula adiposa que se ocupa do revestimento externo do hilo, percorrendo até a parte interior do hilo renal (CARVALHO, 2017).

No parênquima renal, os néfrons se dividem entre córtex renal, localizados em sua periferia, cuja coloração é vermelha-amarronzada e, ainda, entre a medula renal – localizada na parte central, cuja coloração é acinzentada (AZEVEDO; PINTO, 2009).

Os néfrons têm, em sua composição: o glomérulo, o túbulo contorcido proximal, a alça de Henle, o túbulo contornado distal e o ducto coletor (KLEIN, 2014). Sua proximidade é dotada de um polo vascular, cuja entrada forma-se pela arteríola aferente e a saída pela arteríola eferente, possuindo um polo urinário iniciado no túbulo proximal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A filtração do sangue se dá no glomérulo, ocorrendo pela filtração que pressiona o líquido a passar nos capilares glomerulares até o lúmen da cápsula de Bowman. Esta pressão em prol da filtração acontece junto à pressão hidrostática nos capilares, oposta à pressão oncótica, nos capilares glomerulares e, ainda, à pressão hidrostática na cápsula de Bowman (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A retenção dos elementos celulares e da proteína (com pesos moleculares altos e médios no sangue) é de responsabilidade da filtração glomerular. Tem por finalidade a formação do ultrafiltro, que se constitui da composição eletrolítica e aquosa semelhante ao plasma, por onde passam os elementos acelulares e a água (VERLANDER, 2014).

Os rins mantêm a taxa de filtração glomerular (TFG) em um nível relativamente constante. Normalmente, a taxa de filtração é mantida numa variabilidade fisiológica devido à necessidade de modular a pressão arterial sistêmica e o volume intravascular (KLEIN, 2014).

Em gatos, o formato dos rins se assemelha ao grão de feijão e se difere das outras espécies quanto à mobilidade. O tamanho dos rins tem uma variação de 38-44 milímetros no comprimento e 27-31 milímetros na largura, sendo a espessura variante em 20-25 milímetros e o peso entre 15-30 gramas (ELLENPORT, 1986).

Cada rim felino tem, em média, aproximadamente duzentos mil néfrons. A urina se forma no interior dos néfrons, a partir de uma sequência de ações: (1) filtração glomerular; (2) reabsorção tubular e; (3) formação da secreção tubular (MCGAVIN; ZACHARY, 2013; JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

A TFG em felinos é normal quando mantiverem em níveis 2-4 mililitros, por minuto, por quilo do animal. Além disso, depende: (1) da adequação do fluxo sanguíneo renal; (2) da funcionalidade em relação ao número de néfrons e; (3) da pressão sanguínea tubular e intersticial. Por tais elencados, presume-se um método mais complicado de mensuração (THRALL, 2015).

2.2 Doença renal crônica

O rim é um órgão vital de suma importância do organismo do animal, pois desempenha funções indispensáveis ao funcionamento do organismo, tais como: manter o equilíbrio hídrico e eletrolítico, excreção de metabolitos e xenobióticos e funções endócrinas. Sua funcionalidade é exercida pelos glomérulos, onde acontece a filtração glomerular. Os túbulos renais exercem a função de reabsorção e, secreção tubular (BRAGATO, 2013).

A doença renal em gatos é bastante recorrente na clínica de pequenos animais, haja vista que um em cada três gatos poderão desenvolver uma, ocupando no *ranking* da medicina veterinária felina a segunda colocação em relação aos óbitos na categoria animal (SILVA DUTRA et al., 2019).

O termo, então reconhecido na literatura pela sigla DRC, ocupa-se da definição de ocasiões onde a presença de lesões renais fazem-se persistentes por um período mais longo, sendo pelo menos por três meses. Além disso, caracteriza-se perda definitiva e quadro não reversível da massa funcional ou da estrutura dos rins (de um ou de ambos). Quando associada à observação da TFG, tem-se reduzido o seu grau normal, comumente em até 50% (POLZIN et al., 2005).

A DCR ocupa o primeiro lugar no ranking de morbidade e de mortalidade em felinos, acometendo aproximadamente 10-12% desta população específica, sendo que aproximadamente 30-40% dos casos são em felinos com mais de dez anos de idade (SPARKES, 2016).

As etiologias da DRC incluem aquelas de natureza inflamatória, glomerulonefrites ou infecções bacterianas, metabólicas – que são nefropatias hipercalemicas –, as de natureza hereditária, nefrite hereditária, as hemodinâmicas que são as nefropatias hipertensivas e as neoplásicas que são os linfossarcoma renais (BROWN, 1999).

A DRC é ocasionada a partir de mecanismos compensatórios incapazes de manter as funções corretas para excreção de resíduos, regulação dos eletrólitos, degradação dos hormônios e síntese dos hormônios endócrinos (CHEW et al., 2011).

As retenções são resultantes de resquícios nitrogenados, da falta de equilíbrio e do desequilíbrio da acidez, bem como da deficiência em produzir hormônios que vão constituir a síndrome da DRC (CHEW et al., 2011). Existe uma variação considerável em relação aos sinais clínicos, considerando cada estágio da patologia; porém, esses sinais, na maioria dos casos, não são comuns nos estágios iniciais, sendo manifestados nos animais em estágios avançados (SILVA DUTRA et al., 2019).

A Azotemia – que é a elevação da concentração sérica de ureia, creatinina e demais compostos nitrogenados e não-proteicos no sangue/plasma/soro; é a condição de redução do fluxo sanguíneo renal – não promove-se a não ser que pelo menos 75% dos néfrons tornem-se afuncionais. Já a isostenúria ocorre quando 66% dos néfrons se tornam afuncionais (CHEW et al., 2011).

Realizar o diagnóstico precocemente é desafiador, mas, ao mesmo tempo, é a única possibilidade de aumentar a sobrevivência do animal, já que as DRC causam lesões progressivas e irreversíveis (SILVA DUTRA et al., 2019). Os exames laboratoriais, como hemograma, bioquímicos, de imagem, e urinálise são aliados na busca do diagnóstico (CHEW et al., 2011; SILVA DUTRA et al., 2019).

2.3 Diagnóstico

A DRC é uma doença que pode trazer sérios problemas à saúde dos animais geriátricos, incluindo os felinos, afetando aproximadamente gatos acima de 10-12 anos de idade (ELLIOTT, 2011).

Antes, em estudos iniciais realizados há mais de 20 anos, a patologia não era detectada

de forma precoce, sendo o diagnóstico realizado mediante as manifestações clínicas aparentes de uremias, já ocupando-se de estágios mais avançados nos animais considerando suas falências renais e, assim, obtenção de maus prognósticos (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

No decorrer dos tempos, a compreensão da fisiopatogenia da DCR, associada aos recursos tecnológicos e de estudos e pesquisas científicas, tem se ocupado da patologia, na busca de instituição estratégica de medidas terapêuticas para tratamentos ou para minimização da evolução progressiva da mesma, oportunizando maior tempo e qualidade vida aos felinos (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

Para o diagnóstico precoce, compete ao profissional da medicina veterinária a determinação da presença, extensão, cronicidade e a estabilidade da doença renal, para a identificação de causas e fatores contribuintes relacionados à progressão da patologia (BARBER, 2004).

Compete ao profissional da medicina veterinária uma anamnese detalhada associada aos exames complementares diagnósticos tais como: painéis bioquímicos, hematológicos e urianálises completos – inclusive, com a promoção de teste específico para medições de proteinúrias e uroculturas para bactérias aeróbias –, realização de exames imaginológicos (radiográficos e ecográficos) abdominais e medições da pressão arterial (SCOTT, 2007).

2.3.1 Ultrassonografia renal

A utilização de ultrassonografias renais é habitual para avaliação de felinos com azotemia, especialmente em ocasiões de eventos de crises urêmicas. Dentre as anormalidades, tem-se a inclusão da dilatação da pelve renal (pielectasia/hidronefrose) e da dilatação do ureter. Contudo, a ocorrência pode-se se dar enquanto resultante de alterações relacionadas à DCR (QUIMBY, 2016).

Ainda, tem-se a ocorrência de distorções na estrutura interna do rim, considerando o processos de remodelagens, envolvendo fibroses, por exemplo. As remodelagens acontecem com mineralizações distróficas lineares ou focais. Além disso, pode-se visualizar nos exames as alterações relacionadas às formas e tamanhos dos rins. Em ocasiões nas quais o estágio da patologia esteja avançado ou terminal, comumente encontram-se rins menores (em tamanho) e irregulares (em formatos), ainda com ecogenicidades ampliadas e junções corticomedulares mais reduzida (KEALY; MCALLISTER, 2005).

2.3.2 Exames laboratoriais

Considerando os exames laboratoriais básicos, recomendam-se: (1) hemograma completo associado ao perfil bioquímico sérico – que servem para indicações de: nitrogênio uréico; creatinina; sódio; potássio; cloreto; bicarbonato ou dióxido de carbono total; cálcio e; fósforo; (2) urinálise completa – com a coleta do material (da urina) realizada antes de que a fluidoterapia se inicie e; (3) cultura urinária e antibiograma. Além disso, consideram-se as radiografias abdominais simples e aferição da pressão (TUZIO, 2004).

É recomendável que, para felinos com mais de seis anos de idade, exista mensurações de concentrações de tiroxina (T₄) total. Para felinos que têm acesso livre às ruas e para aqueles com renomegalias bilaterais, são recomendados testes séricos visando obtenção de antígenos de leucemia felina (FeLV), bem como de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência felina (FIV), sendo estes potencialmente vantajosos para linfomas renais (TUZIO, 2004).

Marcadores plasmáticos de TFG são comumente utilizados para identificação em exames de laboratórios. O uso de TFG para mensurar é um procedimento exitoso para avaliar a função glomerular, tendo maior sensibilidade na proposta de detecção ou redução da função renal, antes dos acometimentos da insuficiência renal ou DRC (DIBARTOLA, 2000).

A ureia e a creatina são considerados como exames séricos primários, adequados para diagnosticar inicialmente a insuficiência. Contudo, as concentrações devem ser mantidas como normais em ocasiões de 66% dos néfrons afuncionais – por isso, são marcadores mais específicos e tardios pela baixa sensibilidade (DIBARTOLA, 2000). Um tópico, sequente, neste trabalho, aborda destes exames séricos com mais detalhes.

Em relação ao fósforo, este se filtra de forma livre no glomérulo e pode ser reabsorvido mediante processo com utilização de contraste de sódio junto ao nível do túbulo contorcido proximal. É consenso literário a não existência de mecanismos de secreção que permitam aos organismos o aumento da excreção de fósforo (DIBARTOLA, 2000; ELLIOTT; BROWN, 2004; TUZIO, 2004; POLZIN, 2010).

Isto vem significar que, em ocasiões onde o TFG é diminuído, a única opção para a excreção do íon consiste na redução de sua absorção – sendo este regulado pelo hormônio da paratireoide (PTH), com a promoção do hiperparatireoidismo. O aumento da concentração plasmática de fósforo ocorre de maneira continuada, em ocasiões em que a quantidade não é alterada com a promoção da dieta (ELLIOTT; BROWN, 2004).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal pondera que, para estágios do início da patologia, a concentração sérica de fósforo apresenta-se normalizada dentro dos padrões

normais. O potássio, embora seja encontrado em nível esperado em casos de DRC tem variação em ocasiões de oligúria ou anúria (DIBARTOLA, 2000).

Os valores achados para o potássio podem achar-se diminuídos em fases iniciais, considerando a excreção renal e o aporte diminuído; já para os estádios finais os valores achados encontram-se aumentados, em casos de oligúria/anúria ou em casos de existência de componentes do pré-renal da patologia. Grande parte dos animais de pequeno porte, tem a concentração da DRC de potássio normal, dentro dos padrões (POLZIN, 2010).

2.3.3 Urinálise

Dos exames que são realizados para avaliar a função renal, a urinálise é um dos mais importantes, sendo a urina, seu produto final. As informações contidas nas amostras de urina acerca de lesões persistentes renais são permissivas a um diagnóstico precocemente, se comparado aos exames hematológicos (DONGEN; HEIENE, 2013).

Caracterizado como um exame simplista, não invasivo e com custo reduzido, a urinálise é bastante utilizada, no qual é possível avaliar seu aspecto físico, que compreende cor, aspecto, densidade urinária, e o aspecto químico, onde usa-se a fita, e tem-se os parâmetros bioquímicos, o pH, bilirrubina, presença de corpos cetônicos, glicosúria, proteínas e hematuria, (SYME, 2016).

2.3.4 Densidade urinária

Preconiza-se sempre a coleta da primeira urina da manhã por ser a mais concentrada do dia. Quando a urina perde a densidade é que há sinais de DRC. Não é indicado que seja colhida após a fluidoterapia em animais que estejam desidratados, sempre antes, para manter a real capacidade de concentração (JERICÓ; KOGIKA; ANDRADE NETO, 2015).

Analisar a densidade urinária é necessária quando o objetivo for observar a perda de líquidos por esta via, e é possível avaliar o grau de hidratação do paciente. O refratômetro é o aparelho que se usa na avaliação, sendo os valores de referência para os felinos de 1.035-1.060 (KERR, 2003).

A perda de néfrons quantificada em dois terços já compromete a capacidade de concentrar a urina, ao passo que a avaliação hematológica só irá mostrar uma azotemia quando houver uma perda funcional de quatro quartos de néfrons; ou seja, a incapacidade de concentrar

urina é demonstrada antes mesmo da incapacidade de excretar os metabolitos resultantes (WATSON et al., 2015).

A hidratação do paciente deve ser sempre observada, pois animais saudáveis, com função renal preservada, podem excretar uma urina concentrada ou mesmo diluída devido ao balanço hídrico – assim a densidade urinária é conveniente ao diagnóstico realizado precocemente acerca das lesões renais (POLETTTO, 2016).

2.4 Biomarcadores e taxa de filtração glomerular

O avanço tecnológico promoveu descobertas científicas na Medicina Veterinária, corroborando para a prática de diagnósticos precoces nos consultórios veterinários, antecipando às manifestações clínicas de patologias em animais (YERRAMILI et al., 2016).

Um dos avanços que servem às formas de diagnósticos é a ocorrência dos biomarcadores, que se resumem em recursos para investigações e pesquisas laboratoriais, objetivando descobertas que permitam tratamentos mais eficazes, com durações reduzidas e custos mais baixos, vindo corroborar com a qualidade de vida do animal – que no caso, os felinos (RIFAI et al., 2006).

Para a Medicina Veterinária, os biomarcadores são utilizados para diagnósticos de patologias em certas especialidades, tais como: nefro-urológicas; cardiovasculares; oncológicas; reprodutivas; gastro-entéricas e endócrinas (TARNOW et al., 2007).

Especificamente, no caso de DRC, os biomarcadores para diagnosticar precocemente a patologia são os que podem comprovar e demonstrar: a redução da TFG; a presença de lesões glomerulares; presença de lesões tubulares e; presença de lesões em ductos (RELFORD; ROBERTSON, CLEMENTS 2016).

Entretanto, em consenso literário, considera-se como marcador de alta sensibilidade em relação às avaliações funcionais renais o TFG, haja vista que quaisquer diminuições observadas indicam presença e progressão da DRC (RULE; ELSHERBINY, 2012; YERRAMILI et al., 2016; RELFORD; ROBERTSON, CLEMENTS 2016).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2016) afirma que na clínica de pequenos animais, é recomendado a avaliação dos valores de creatinina sérica em associação aos valores do SDMA.

Basicamente, para um diagnóstico mais padronizado em relação à TFG, tem-se a utilização do clearance plasmático de iohexol e da inulina, resumindo-se em recursos

fundamentais para avaliações da função renal e corroborativos para o estadiamento (VON HENDYY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

2.4.1 Creatinina e ureia: exames séricos primários para o diagnóstico inicial de insuficiência renal

A detecção e diagnóstico de lesões renais podem ser obtidos, antecedendo às manifestações clínicas, junto aos exames laboratoriais. Exames mais sensíveis possibilitam detectar alterações na função renal (POLZIN et al., 2010). Como visto anteriormente, os exames séricos primários apropriados para o diagnóstico inicial de insuficiência renal são a creatinina e ureia (DIBARTOLA, 2000).

A creatinina é constituída pela condensação e desidratação da creatina, composto muscular que armazena energia no músculo. Quando formada, chega na corrente sanguínea e é filtrada pelo glomérulo. Após, não é reabsorvida pelos túbulos renais e é excretada quase que exclusivamente via renal, o que a torna um marcador de filtração glomerular mais sensível que a ureia (GONZÁLEZ; SILVA, 2008).

A concentração sérica de creatinina não é eficaz para diagnosticar fases iniciais de perda de função renal. Dessa forma, devido a sua baixa sensibilidade, não se apresenta útil para diagnóstico precoce (GONZÁLEZ; SILVA, 2008).

Embora a creatinina sérica seja o biomarcador mais utilizado mundialmente, há vários anos, este produto do metabolismo muscular é considerado como um marcador limitado e insensível para a avaliação renal, pois além de apresentar 20% de excreção de origem tubular, ela apresenta valores normais até que a TFG seja reduzida aproximadamente em 75% (FINCO et al., 1995).

Assim, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2015) recomenda realizar mensurações seriadas, uma vez que um aumento de cerca de 0,3mg/dL, dentro de um prazo de 48 horas, se torna um critério sugestivo para identificação de doença renal.

Contudo, a ureia também pode ser usada para avaliação da função renal. Esse metabólico é produzido a partir da ingestão de proteínas na dieta e é eliminada pelos rins. Seu aumento pode ser influenciado pela fonte rica proteica da dieta, hemorragia gastrointestinal, determinados fármacos, obstrução urinária e hipovolemia, assim sua diminuição pode ocorrer devido à deficiência proteica, função hepática e septicemia grave (POLZIN; OSBORN; ROSS, 2005).

Como constatado, a creatinina e ureia apresentam diversas desvantagens como marcador para o diagnóstico precoce da DRC – sendo assim, objetivou-se a busca por um novo marcador que diagnosticasse quando um paciente é ou não portador de DRC, independente da raça, tamanho e idade. Estudos científicos enxergaram na SDMA um deles (RELFORD et al., 2016).

2.4.2 Dimetilarginina simétrica

A Dimetilarginina Simétrica (SDMA) define-se como uma molécula resultante da metilação intranuclear do aminoácido arginina, que se libera com a proteólise na corrente sanguínea. Elimina-se em pelo menos 90-100% a nível renal, não se afetando pela reabsorção e excreção tubular (GRAUER, 2015).

A sua descoberta enquanto marcador aconteceu há mais de cinco décadas; contudo, inicialmente em pesquisas com humanos, especificamente pacientes de DCR em tratamentos de diálise. Ainda, em humanos, com o decorrer dos anos, descobriu-se que o SDMA está relacionado de maneira direta com a TFG, a partir de estudos com clearance de insulina em doadores para transplantes destinados aos pacientes considerados como terminais (KIELSTEIN et al., 2011).

Por esta razão, a SDMA pode se considerar como um biomarcador de precisão, utilizado especificamente para calcular a TFG, mostrando-se mais sensível que a creatinina sérica para diagnosticar lesões renais (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Além disso, é um biomarcador renal cuja especificidade é não se influenciar por fatores extra-renais. Portanto, apresenta-se como um recurso promissor para diagnósticos precoces de DRC, a partir dos seus níveis/estágios, principalmente estágios 1 e 2, sendo estes aqueles nos quais os sinais clínicos inexistem ou estão ainda ausentes e, nem tampouco, existe aumento de concentrações plasmáticas de creatinina (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Em relação aos felinos, a descoberta de biomarcadores para a DRC vem providenciando recursos adicionais e incrementos para diagnósticos e monitoramento de animais acometidos. O ano de 2015 representou um marco para este marcador, pois a Sociedade Internacional de Interesse Renal publicou mudanças em relação às diretrizes para o estadiamento da DRC de forma precoce e avançada (HALL et al., 2017).

Assim, nesta data, a Sociedade Internacional de Interesse Renal incluiu a SDMA enquanto biomarcador preciso para o cálculo do TFG, pois demonstrou segundo estudos, maior sensibilidade que a creatinina, que era anteriormente o marcador de eleição (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Estudos americanos realizados com SDMA vêm afirmando que a DRC tem prevalência em felinos, inclusive junto aos animais mais idosos. Resultados mostraram que cerca de 12% de amostras de felinos acusaram aumento nos níveis de creatina acima dos intervalos considerados como de referência; que cerca de 16% das amostras acusaram níveis muito elevados de SDMA, contudo com níveis de creatina normalizados; e que aproximadamente 28% das amostras acusaram alterações totais renais em relação aos diagnósticos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Tais achados permitem a análise de que, com o uso do SDMA tornam-se possíveis os diagnósticos de patologias renais em felinos se comparados aos valores séricos de creatinina. Tais achados ofertam suportes de que a prevalência da DRC em felinos entre 12-15 anos de idade representam 86,25%, em especial para acometidos classificados em estágios 1 e 2 (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Fleck et al. (2003) publicaram resultados de estudos com humanos, apresentando comparativos de dosagens séricas de SDMA, arginina, creatinina, ureia, albumina e colesterol em 3 grupos de pacientes nefropatas – com doenças renais crônicas, hemodialíticos e transplantados. Os autores registraram valores para SDMA com aumentos de 4-5 vezes para os pacientes.

Hall et al. (2017) publicaram, recentemente, resultados de estudos realizados evidenciando que o teste SDMA influencia em felinos também o diagnóstico de cálculo renal, de maneira que o SDMA se encontrou acima do valor limite de referência (14 µg/dl) em 39 de 43 gatos com cálculo renal. Já a concentração sérica de creatinina encontrou-se elevada acima do valor de referência em 18 de 43 gatos desse mesmo estudo.

Um das vantagens do SDMA é o fato de ser uma molécula facilmente filtrada pelos glomérulos devido ao peso molecular reduzido, cerca de 202g/mol, e sua carga positiva levando a sua filtração (RELFORD et al., 2016). Outra vantagem, quando comparado à creatinina é que esse marcador detecta diminuição de função renal inferior a 30%, enquanto a creatinina detecta a partir de 75%. Isso se dá devido à forte correlação da SDMA com a TFG, permitindo que a diminuição da função renal possa ser precocemente identificada de modo a acompanhar a progressão da doença (NABITY et al., 2015).

Entretanto, tal marcador não sofre alterações em relação às patologias relacionadas às áreas hepática e cardíaca – como por exemplo, para animais acometidos com hiperadrenocorticismos –, desde que não exista uma nefropatia em concomitância (YERRAMILI et al., 2016).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal, sugere SDMA como o marcador mais sensível e possível componente de estadiamento da doença renal (IRIS, 2015). Portanto, a inclusão desse teste na rotina clínica trará benefícios para os médicos veterinários, proprietários e para os pacientes, melhorando qualidade de vida e aumentando a sobrevida.

2.5 Estadiamento da doença renal crônica

A Sociedade Internacional de Interesse Renal orienta que a DRC tenha um estadiamento com vistas à facilitação, monitoramento e tratamento da patologia, a partir da confirmação e diagnóstico em felinos. Assim, para o estadiamento o primeiro parâmetro a avaliar é a concentração de creatinina plasmática ou sérica (mg/dL) (BROWN, 2011).

Anteriormente, a DRC estava estadiada a partir de quatro estágios devidamente classificados, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1 – Estadiamento da DRC

Estágio 1	[...] define-se por estado não azotêmico (creatinina sérica menor do que 1,6 mg/dl em felinos); mas, há alguma alteração renal presente, tal como incapacidade de concentração urinária, proteinúria renal e alterações renais ao exame de imagem como ultrassonografia e radiografia.
Estágio 2	[...] caracteriza-se pela presença de discreta azotemia em avaliações seriadas (creatinina sérica entre de 1,6mg/ dL a 2,8mg/ dL); neste estágio, os gatos podem ter manifestações clínicas como perda de apetite, emagrecimento, êmese.
Estágio 3	[...] é definido pela presença de azotemia em grau moderado (creatinina sérica entre 2,9mg/dL a 5,0mg/dL). O paciente poderá apresentar manifestações sistêmicas da perda de função renal.
Estágio 4	[...] caracteriza-se pela presença de intensa azotemia (creatinina sérica superior a 5,0mg/dL). O paciente apresenta importante perda da função renal que pode estar relacionada à falência renal e apresentar diversas manifestações sistêmicas da uremia como, por exemplo, alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares.

Fonte: Brown (2011, adaptado)

Recentemente, a Sociedade Internacional de Interesse Renal veio sugerir um novo estadiamento, reformulando os quatro estágios, conforme Quadro 2.

Quadro 2 – Estadiamento da DRC sugerido pela Sociedade Internacional de Interesse Renal em 2017

Estágio 1	[...] aumento persistente da SDMA acima de 14 µg/dl e creatinina dentro dos valores de referência (paciente não azotêmico).
Estágio 2	[...] 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 3	[...] 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.
Estágio 4	[...] apresenta a concentração de SDMA ≥ 45 µg/dL a azotemia renal severa, na qual a creatinina sérica é superior a 5,0mg/dL para cães e gatos.

Fonte: IRIS (2017, adaptado)

Ainda, de acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal, os felinos acometidos pelo estágio 4 têm grandes chances de ocorrência de edemas e ascite associados à hipoalbuminemia, à proteinúria e à hipercolesterolemia – o que vem caracteriza-los dentro de um quadro de síndrome nefrótica (IRIS, 2017).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para o cumprimento do objetivo de pesquisa, bem como para responder à sua situação problema e, ainda, considerando a relevância apresentada para o estudo, a metodologia de pesquisa se define por explicativa (GIL, 2017) subsidiada por uma revisão bibliográfica, subsidiada pela literatura especializada contemporânea (MARCONI; LAKATOS, 2017).

A pesquisa explicativa objetiva a exploração de algo novo como uma forma de tentativa de conectar ideias para compreender determinado fenômeno (GIL, 2017) – que no caso desenvolver uma revisão de literatura acerca da DRC em felinos, sendo destacado: a etiologia, o diagnóstico, o estadiamento da DRC, os exames e a utilização da SDMA enquanto biomarcador.

É um método valioso para pesquisas que objetivam transmitir novos dados acerca de um ponto de vista de estudo e que permitem ao pesquisador maior familiaridade com uma teoria a ser aplicada ou testada (GIL, 2017) – que no caso, sendo o ano de 2015 um marco para o tema, com a implementação das novas diretrizes da DRC por parte da Sociedade Internacional de Interesse Renal, no qual divide a doença em quatro os estágios e, conseqüente proposição de um tratamento mais direcionado a cada um.

Como já enuncia, é um tipo de pesquisa que busca explicações aprofundar acerca de algo (fenômeno; realidade) que esteja acontecendo, na tentativa de identificar fatores que contribuam e, por isso, são mais estruturadas que os demais tipos de pesquisa, haja vista a necessidade de explorar, descrever, correlacionar/associar fatos, atribuindo sentidos para tal fenômeno/realidade. Assim, se faz importante, pois proporcionam novas descobertas e novos conhecimentos sobre determinado assunto (GIL, 2017).

A revisão bibliográfica subsidiada pela revisão literária se cumpriu por pesquisas em publicações de estudos nacionais e internacionais, principalmente as eletrônicas, contribuindo para a qualidade da revisão proposta. Embora não encontradas limitações para a pesquisa, contando com referências diversificadas e disponíveis, a literatura específica sobre o título desta pesquisa ainda é escassa, sendo encontradas referências somente em Poletto (2016), Quimby et al. (2016), Syme (2016) e Moura (2019) – o que torna este estudo essencial para a comunidade acadêmico-científica.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, de cunho relevante para a Medicina Veterinária, não teve por pretensão esgotamento de seu tema. Pelo contrário, motivou-se por trazer descobertas de um novel assunto dentro da patologia renal crônica de animais pequenos, corroborando para entendimentos iniciais que despertem e incentivem a realização de mais pesquisas aplicadas e estudos relacionados que possam trazer resultados que evidenciem a teoria ou que corroborem com seu progresso. Sendo assim, não buscou-se aqui por conclusões, mas pela estruturação de considerações finais acerca do revisado.

Apurou-se que patologias renais em animais pequenos são comuns e, especificamente em felinos, podem causar complicações que comprometam ou diminuam a expectativa de vida e levando ao óbito em pouco tempo, dependendo do estágio em que se encontra.

Evidenciou-se que registros literários recentes comprovam que as patologias renais crônicas, conhecidas pelo termo DCR, incidem e prevalecem nos felinos em detrimento a outros animais pequenos, como por exemplo, os cães. Por esta assertiva, é indispensável investir em estudos clínicos que corroborem no sentido de diagnosticar a doença na fase inicial, permitindo ao veterinário a criação de ações estrategicamente preventivas quando possível e, quando não, planejamento de tratamentos e formas de monitoramentos que possam postergar a progressão patológica – promovendo, ao mesmo tempo, melhorias e qualidade de vida aos felinos acometidos.

Constatou-se que, com base na classificação e estadiamento pela IRIS, que a DRC é dividida em quatro estágios – acordados aos níveis séricos da creatinina e da SDMA –, e que a avaliação clínica e laboratorial de felinos com a patologia, considerando cada um dos estágios, corrobora na indicação de terapias de prevenção e manutenção do controle patológico.

Concluiu-se que o uso dos recursos disponíveis atuais só vem contribuir com a qualidade de vida e sobrevivência do animal, permitindo que a doença não progrida, sendo a SDMA um recurso adicional para o diagnóstico e monitorização dos felinos afetados pela DRC.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, E. C.; PINTO, V. M. **Anatomia Veterinária II**. Porto Alegre: Ulbra, 2009.
- BARBER, P. J. The kidney. In: CHANDLER, C. J.; GASKELL, R. M.; GASKELL E. **Feline medicine and therapeutics**. 3 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
- BRAGATO, N. **Fisiologia renal e insuficiência renal aguda em pequenos animais: Causas e consequências**. São Paulo: Escola de Veterinária e Zootecnia, 2013.
- BROWN, S. Evaluation of Chronic Renal Disease: A Staged Approach. **Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian**, v.21, n.8, p.752-763, 1999.
- BROWN, S. Physiology of the kidney. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. USA: Blackwell Publishing, 2011.
- CARVALHO, M. B. Semiologia do sistema urinário. In: FEITOSA, F. L. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2017.
- CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- DIBARTOLA, S. P. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
- DONGEN, A. M. V.; HEIENE, R. **Early diagnosis of CKD: How to identify Stage 1**. 2013. Disponível em: < http://www.iriskidney.com/education/early_diagnosis.aspx>. Acesso em: 20 out. 2020.
- ELLENPORT, C. R. Aparato urogenital de los carnívoros, **Anatomia de los animales domésticos**, v.2, n.5, p. 1728-1741, 1986.
- ELLIOTT, J.; BROWN, S. **Pocket guide to renal disease in the dog and cat**. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited. 2004.
- ELLIOTT, A. D. **Medicina Interna de Felinos**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; VADEN, S. L.; FERGUSON, D. C. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. **The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.18, n.6, p.418- 421, 1995.
- FLECK, C.; SCHEITZER, F.; KARGE, E.; BUSCH, M.; STEIN, G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. **Clínica Chimica Acta**, v.336, n.1, p.1-12, 2003.
- GIL, C. A. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

GRAUER, G. F. Laboratory evaluation in dogs and cats with chronic kidney disease. **Today Veterinary Practice**, v.6, n.1, 2015.

HALL J. A.; YERRAMILLI M.; OBARE E.; YERRAMILLI M.; JEWELL D. E. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. **PLoS one**. v.4, n. 12, p.1-11, 2017.

IDEXX. **IDEXX SDMA testing**. 2016. Disponível em: <<https://www.idexx.com.br/pt-br/veterinary/reference-laboratories/sdma/why-sdma-matters/>>. Acesso em: 20 out. 2020.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD** (modified 2015). Disponível em: <<http://iriskidney.com/guidelines/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of CKD** (modified 2016). Disponível em: <<http://iriskidney.com/guidelines/>>. Acesso em: 25 nov. 2020.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, IRIS. **Staging of CKD** (modified 2017). Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf>. Acesso em: 28 set. 2020.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: aparelho urinário**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. **Veterinary Radiology and ultrasonography**. Barueri: Manoele, 2005.

KERR, M. G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária**. São Paulo: Rocca, 2003.

KIELSTEIN, J. T. et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 1, p. 324-328, 2011.

KLEIN, B. K. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos da metodologia científica**. 8 ed. São Paulo: Atlas, 2017.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MOURA, N. P. **Dimetilarginina simétrica (SDMA) como biomarcador para diagnóstico precoce de lesão renal em felinos: revisão de literatura**. 2019. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Centro Universitário CESMAC. Maceió, 2019.

NABITY, M. B. et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.4, n.29, p.1036-1044, 2015.

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 de Clínica Médica de Felinos Domésticos). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

POLZIN, D. J.; OSBORN, C. A.; ROSS, S. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Chronic kidney disease**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005.

POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005.

POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Saunders, 2010.

QUIMBY, J. M. et al. Renal pelvic and ureteral ultrasonographic characteristics of cats with chronic kidney disease in comparison with normal cats, and cats with pyelonephritis or ureteral obstruction. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Colorado, v. 36, n.1, jul. 2016.

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**, v. 10, n.2, 2016.

RIFAI, N.; GILLETTE, M. A.; CARR, S. A. Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility. **Nature biotechnology**, v. 24, n.8, p. 971-983, 2006.

RULE, A. D.; ELSHERBINY, H. Chronic kidney disease: Endogenous filtration markers – it is time to move beyond GFR? **Nature Reviews Nephrology**, v.8, n.1, p.10-12, 2012.

SCOTT, A. B. Management of chronic kidney disease. In: ELLIOT, J.; GRAUER, G. F. **Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2 ed. Gloucester: BSAVA, 2007.

SILVA DUTRA, M. S.; FREITAS, M. M.; XAVIER, F. A. F. Diagnóstico precoce de doença renal crônica. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v.14, n.4, 2019.

SPARKES, A. H. et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.1, 2016.

SYME, H. **Diagnóstico precoce da DRC: Como identificar o Estágio 1**. 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html>. Acesso em: 05 out. 2020.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2015.

TUZIO, H. Insuficiência renal aguda e crônica. In: TUZIO, M. R. **Segredos em medicina interna felina**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

VERLANDER, J. W. **Fisiologia renal**. Tratado De Fisiologia Veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

VON HENDYY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v.188, n.1, p.156-165, 2011.

WATSON, A. D. J., LEFEBVRE, H.P., ELLIOTT, J. Usando a gravidade específica da urina. 2015. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html>. Acesso em: 14 out. 2020.

YERRAMILLI, M.; FARACE, G.; QUINN, J.; YERRAMILLI, M. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury. Veterinary Clinics of North America, **Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1-33, 2016.