

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n11a1254.1-9>

Doença renal crônica em pequenos animais e biomarcadores que visem sua precocidade

Isabella Mariana Rossi^{1*}  , Júlia Moreira Leite¹  , Liliâne Orlando Santos¹  , Anna Levy Simões¹  , Vivian Lindmayer Cisi²  

¹Estudante do curso de medicina veterinária do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Salto – SP Brasil.

²Professora Dra. do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Salto – SP Brasil.

*Autor para correspondência, E-mail: isabellamarianarossi@gmail.com

Resumo. A doença renal crônica (DRC) refere-se à forma mais conhecida da doença renal em pequenos animais, considerada uma causa comum de morbidade e mortalidade. Atualmente são utilizados na rotina clínica veterinária como método diagnóstico a urinálise e a creatinina sérica, entretanto, ambas são consideradas tardias, tendo em vista que irão apresentar consideráveis resultados a partir de 75% de comprometimento renal. Em contrapartida, novos biomarcadores vêm sendo estudados para o diagnóstico precoce da doença renal, como é o caso da dimetilarginina simétrica (SDMA), Cistatina C, Gama glutamiltransferase (GGT) e N-acetil- β -glucosaminidase (NAG). O objetivo do atual estudo foi realizar comparações entre os demais novos biomarcadores e antigos métodos diagnósticos visando o diagnóstico precoce da DRC. Concluiu-se que atualmente o SDMA refere-se como um bom método de diagnóstico precoce para a DRC, entretanto, a cistatina C, NAG e GGT demonstraram resultado desfavorável em vista da escassez de estudos e padronização de valores.

Palavras chave: Cistatina C, dimetilarginina simétrica, doença renal crônica, gama glutamiltransferase, n-acetil- β -glucosaminidase

Laboratory diagnostic methods in chronic kidney disease aimed at early diagnosis in small animals

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) refers to the best-known form of kidney disease in small animals, considered a common cause of morbidity and mortality. Urinalysis and serum creatinine are currently used in veterinary clinical routine as a diagnostic method. However, both are considered late, given that they will present considerable results from 75% of renal impairment. Thus, new biomarkers have been studied for the early diagnosis of kidney disease, such as symmetric dimethylarginine (SDMA), Cystatin C, Gamma glutamyltransferase (GGT) and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG). The objective of the current study was to make comparisons between the other new biomarkers and old diagnostic methods aiming at the early diagnosis of CKD, being concluded that currently SDMA refers to a good method of early diagnosis for CKD. However, cystatin C, NAG and GGT showed an unfavorable result in view of the scarcity of studies and standardization of values.

Keywords: Cystatin C, chronic kidney disease, gamma-glutamyltransferase, n-acetyl- β -glucosaminidase, symmetric dimethylarginine

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma condição patológica que ocorre devido ao mau funcionamento renal, levando a uma perda irreversível dos néfrons, associada diretamente a lesões de caráter progressivo que culminam na perda de capacidade metabólica, endócrina e excretora ([Notomi et](#)

al., 2006). Caso não diagnosticada e tratada, a DRC pode ser classificada em falência renal crônica (FRC), momento cujos mecanismos compensatórios já não são suficientes para manter a homeostasia do enfermo (Jericó et al., 2015).

Segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2019), a creatinina plasmática é eleita como o principal marcador de DRC, devido ao baixo custo e simples metodologia (Miyagawa et al., 2020). Entretanto, Nabity et al. (2015) apontam deficiências a respeito da creatinina, devido sua correlação com a produção muscular, levando a um resultado inexato para animais geriátricos, magros ou portadores de hipertireoidismo (DiBartola, 2011; Miyagawa et al., 2020), além de sua baixa sensibilidade na detecção de fases iniciais da perda de função renal, portanto, não sendo útil para realização de um diagnóstico precoce (Macedo, 2011; Xavier et al., 2008).

Atualmente estima-se que a prevalência de DRC em caninos e felinos esteja entre 0,5 a 1,5% (Bartges, 2012), considerada então como uma causa comum de morbidade e mortalidade (Jericó et al., 2015). Tais dados demonstram a urgência de uma metodologia diagnóstica precoce, portanto, outros biomarcadores que visem a utilização da mensuração direta da taxa de filtração glomerular (TFG) têm sido estudados, como a dimetilarginina simétrica (SDMA) e a cistatina C (Miyagawa et al., 2020; Silva et al., 2021), além de biomarcadores de dano tubular, como a Gama glutamiltransferase (GGT) e N-acetil- β -glucosaminidase (NAG) (Freitas et al., 2014; Tassini et al., 2015).

O presente trabalho possui como objetivo elucidar e comparar o tradicional biomarcador com outros biomarcadores na melhora de um diagnóstico precoce da DRC.

Doença renal crônica

Os rins são órgãos pares constituintes do sistema urinário e localizam-se separados da parede dorsal do abdômen pelo revestimento de peritônio, referidos, então, como órgãos retroperitoneais (Dukes et al., 2006) e sua unidade funcional refere-se ao néfron que, por sua vez, é constituído pelo glomérulo, pelo túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e ducto coletor (Bragato, 2013; Xavier et al., 2008), envolto externamente pela cápsula de Bowman (Dukes et al., 2006). São responsáveis por realizar inúmeras funções na manutenção da homeostase, das quais, fisiologicamente, dividem-se em três diferentes processos, a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular, que, juntas, irão culminar na formação da urina (Silva et al., 2008).

Na literatura podem ser encontrados diferentes termos como doença renal crônica (DRC), insuficiência renal crônica (IRC) e falência renal crônica (FRC). Entretanto, ressalta-se que esses termos referem-se a diferentes processos patológicos que acometem os rins (Jericó et al., 2015). Dessa maneira, entende-se que DRC consiste na perda gradativa e irreversível dos néfrons, ou seja, está diretamente associada a lesões de caráter progressivo que levam a perda da capacidade metabólica, endócrina e excretora (Notomi et al., 2006), enquanto a FRC refere-se ao momento em que os mecanismos compensatórios já não são suficientes para manter a homeostasia no enfermo, ou seja, ocorrendo ao final dos estágios de DRC (Jericó et al., 2015). Por fim, a insuficiência renal crônica (IRC) diz respeito a uma condição, uma alteração do organismo e não propriamente uma doença (Veado & Carvalho, 2015).

Segundo Jericó et al. (2015), a doença renal crônica é a forma mais reconhecida de doença renal em pequenos animais, considerada, então, uma causa comum de morbidade e mortalidade. Assim, estima-se que a prevalência de DRC em caninos e felinos esteja entre 0,5 a 1,5% (Bartges, 2012), considerada, então, como DRC caso haja presença de anormalidade estrutural ou funcional em um ou ambos os rins, por um período igual ou superior a 3 meses (Polzin et al., 2005; Polzin, 2011). Segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2019), a DRC pode ser classificada atualmente em quatro diferentes estágios segundo valores diagnósticos e sinais clínicos. Dessa forma, a creatinina plasmática é mais comumente utilizada como marcador de função renal devido ao seu acesso facilitado do profissional auxiliando no estadiamento da DRC.

Métodos diagnósticos

De forma geral, associando-se a dados complementares como histórico clínico e demais exames como ultrassonografia (Silva et al., 2021) e urinálise (Freitas et al., 2020), utiliza-se a concentração de creatinina sérica como principal parâmetro de enfermidade renal na rotina veterinária, devido ao seu

menor custo e a sua metodologia de simples execução ([Silva et al., 2021](#)). Além de não ter influência por meio da reabsorção e secreção tubular sofrendo somente a ação da filtração glomerular ([Freitas et al., 2014](#)). Entretanto, apesar de se tratar de um teste comumente utilizado na rotina veterinária, é considerado tardio para o diagnóstico de injúrias renais ([Nelson & Couto, 2015](#)).

[Nabity et al. \(2015\)](#) apontam determinadas deficiências a respeito da creatinina, devido a sua possibilidade a alterações frente a qualquer dano tecidual que gere mudanças na TFG e a sua ligação direta com a produção de massa muscular, que leva a um resultado inexato nos casos de animais geriátricos, magros ou com hipertireoidismo ([Dibartola & Westropp, 2015](#); [Miyagawa et al., 2020](#)). Tais fatos corroboram com [Bragato \(2013\)](#) e [Xavier et al. \(2008\)](#) que aponta o teste como pouco sensível, levando-se em consideração que não é eficaz na detecção de fases iniciais da perda de função renal, não sendo útil para a realização de um diagnóstico precoce, ou seja, não detectando alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) até que ela esteja consideravelmente declinada, a partir de 75% de diminuição na TFG, logo, com comprometimento renal moderado a grave ([Prates et al., 2007](#)). Portanto, devido às desvantagens a respeito do uso de creatinina como principal método diagnóstico para distúrbios renais, fez-se necessário a busca por outros biomarcadores ([Tabela 1](#)) que visem o diagnóstico mais precocemente e, por conseguinte, proporcionem maior qualidade de vida e sobrevida aos pacientes acometidos pela doença ([Hokamp & Nabity, 2016](#); [Lees, 2004](#); [Nabity et al., 2015](#)).

Tabela 1. Comparativo entre biomarcadores para Doença Renal Crônica em pequenos animais.

Biomarcador	Tipo de biomarcador	Amostra	Vantagens	Desvantagens
Creatinina	Marcador de TFG	Amostra sanguínea	Simples metodologia, não invasivo ou oneroso	Baixa sensibilidade, influenciado por massa muscular, não detectável em estágios iniciais
SDMA	Marcador de TFG	Amostra sanguínea	Detectável em estágios iniciais, não influenciado por massa muscular	Passível de resultado falso positivo por doenças concomitantes ou administração de medicamentos
Cistatina C	Marcador de TFG	Urina	Detectável em estágios iniciais, não influenciado por massa muscular ou febre	Afetada pelo uso de prednisolona
NAG	Marcador de dano tubular	Urina	Detectável em estágios iniciais	Influenciado por fatores extra-renais
GGT	Marcador de dano tubular	Urina	Detectável em estágios iniciais	Sem estudos suficientes sobre seu uso em DRC

A dimetilarginina simétrica (SDMA) refere-se a uma pequena molécula formada a partir da metilação intranuclear da l-arginina pela proteína arginina metiltransferase ([Hokamp & Nabity, 2016](#); [Lees, 2004](#); [Nabity et al., 2015](#)), sendo então liberada na corrente sanguínea após a ocorrência de proteólise ([Sargent et al., 2021](#)). Por se tratar de uma molécula eliminada via excreção renal ([Schwedhelm & Böger, 2011](#)), possui sua concentração plasmática diretamente afetada pela TFG, tornando-se, portanto, um promissor biomarcador endógeno ([Silva et al., 2021](#)). Por essa razão, no ano de 2015 fora acordado pelo [IRIS \(2019\)](#) a sua inclusão e recomendado seu uso em todas as fases de DRC ([Sargent et al., 2021](#)).

Em comparação com a creatinina, [Sargent et al. \(2021\)](#) notaram que em gatos com DRC de ocorrência natural, o SDMA aumentou consistentemente ao longo de meses a anos mais cedo que a creatinina, além de se correlacionar mais fortemente com a TFG. Ademais, sua eficácia em animais idosos com maior perda muscular é favorável, pois, diferentemente da creatinina, o SDMA não é influenciado pela massa muscular, ou seja, não apresenta correlação com a massa magra em cães adultos saudáveis ou gatos geriátricos ([Braff et al., 2014](#); [Hall et al., 2015](#)), corroborando com o estudo realizado em 21 gatos geriátricos com DRC de ocorrência natural, na qual o SDMA permanecia elevado em média 17 meses antes que ocorresse a elevação da creatinina ([Hall et al., 2014](#)), assim como [Hall et al. \(2016\)](#) notaram em uma pesquisa com cães com DRC de ocorrência natural que o SDMA sérico estava elevado de oito a nove meses antes da elevação da creatinina. Entretanto, é importante ressaltar que há a existência de determinados resultados inesperados em relação a SDMA, como apresentados em um estudo com 62 cães não azotêmicos com suspeita de DRC, no qual o SDMA gerou resultados falsos positivos em 32% dos casos em comparação com 100% de especificidade da creatinina ([Pelander et al., 2019](#)). [Pelander et al. \(2019\)](#) repararam em um estudo com cães clinicamente estáveis com ou sem DRC que o desempenho da creatinina e SDMA foram os mesmos, concordando com [Sargent et al. \(2021\)](#) que,

através de pesquisas, apontam que o SDMA e a creatinina apontam quase a mesma sensibilidade e especificidade.

É importante que o profissional ao realizar a interpretação dos valores obtidos pelo SDMA, leve em consideração que nem sempre o seu aumento será por conta de DRC, devido a doenças concomitantes e/ou administração de medicamentos ([Sargent et al., 2021](#)). Portanto, é necessário eliminar outras causas de aumento da TFG, como, por exemplo, os cálculos renais ([Hall et al., 2015](#)) tal qual correlacionar com outros exames auxiliares, como aponta [Sargent et al \(2021\)](#), associando a utilização do doppler para avaliação do fluxo sanguíneo renal ao SDMA, proporcionando, dessa forma, maior assertividade ao resultado do exame como marcador precoce de DRC, além da associação ao doppler para avaliação do fluxo sanguíneo renal, proporcionando maior assertividade ao SDMA como marcador precoce de DRC ([Sargent et al., 2021](#)).

A Cistatina C, assim como o SDMA, apresenta correlação direta com a TGF ([Souza et al., 2018](#)), tratando-se de uma molécula que sofre filtração glomerular como também a reabsorção e secreção nos túbulos renais na medicina humana, sendo estudada para eventual uso na rotina veterinária ([Royakkers et al., 2011](#)). Refere-se a uma proteína de baixo peso molecular sintetizada e secretada constantemente por todas as células nucleadas, sendo mensurada a partir do aumento de sua concentração na urina, tendo em vista que, apesar da Cistatina C ser minimamente excretada em animais, terá sua reabsorção diminuída caso haja dano tubular renal, conseqüentemente elevando sua concentração na urina ([Uchida & Gotoh, 2002](#); [Uechi et al., 1998](#)).

[Prates et al. \(2007\)](#) e [Shlipak et al. \(2006\)](#) afirmam que a Cistatina C se refere a um composto não influenciado pelo estado nutricional, febre ou massa muscular, o que acaba por ser valioso se comparado à creatinina sérica. Entretanto, [Miyagawa et al. \(2020\)](#) em um estudo com 102 animais, dentre eles 56 diagnosticados com DRC pela análise morfológica ou funcional dos rins, sete com suspeita de DRC e 39 animais clinicamente saudáveis categorizados em dois grupos (menos de 20 kg e maiores ou iguais a 20kg de peso corporal) constatou que, excluindo-se cães com extrema magreza ou obesidade, a Cistatina C obteve níveis mais amplos em animais ≥ 20 kg (de 20,0 a 44,3 kg) comparado ao outro grupo (de 3,9 a 15,8 kg), cogitando a relação dessa proteína com o peso corporal do animal.

[Pelander et al. \(2019\)](#) notaram em um estudo com 97 cães clinicamente estáveis com ou sem DRC que a Cistatina C, quando comparada ao uso de SDMA ou creatinina sérica, possuiu menor desempenho como biomarcador, fato reforçado por [Souza et al. \(2018\)](#), que, em uma pesquisa realizada a partir de um grupo de 28 cães com IRA observou bom resultado ao uso de Cistatina C como biomarcador precoce, submetendo-se que, no caso de DRC, a Cistatina C não se mostra tão eficiente quantos os demais biomarcadores. Todavia, [Konvalinka \(2014\)](#) afirma que a Cistatina C também pode ser considerada como uma sensível biomarcador em animais com DRC, levando-se em consideração os bons resultados de qualidade e acurácia no diagnóstico de animais portadores de IRA ([Coca et al., 2008](#)), tendo em vista que a Cistatina C possui uma alta sensibilidade na avaliação da função renal nos estágios iniciais da doença, enquanto a creatinina permanece não detectável ([Perlemoine et al., 2003](#)).

[Muñoz et al. \(2017\)](#) alegam que, anteriormente, pelos estudos na medicina humana, o uso de glicocorticoides como a prednisolona acaba por elevar o nível da Cistatina C, concluindo através de pesquisas em animais que, na medicina veterinária, o uso de prednisolona também afeta o desempenho do biomarcador, corroborando que esse pode sofrer alterações que influenciam diretamente o resultado do diagnóstico caso os fatores não sejam eliminados antes da avaliação. Dessa maneira, apesar de estudos em humanos apontarem a Cistatina C como mais sensível na detecção de TFG do que a creatinina ([Herget-Rosenthal et al., 2004](#); [Kyhse-Andersen et al., 1994](#)). Entende-se que a Cistatina C como biomarcador para DRC na medicina veterinária refere-se ainda como algo relativamente recente, sendo necessário demais estudos e estabelecimento de um padrão no valor de referência para medição dos níveis séricos de Cistatina C em relação aos demais portes de animais ([Miyagawa et al., 2020](#)).

Tratando-se de biomarcadores de dano tubular, a Gama glutamiltransferase (GGT) é comumente utilizada na avaliação diagnóstica de pequenos animais portadores de doenças hepáticas ou do trato biliar ([Pressler, 2015](#)), podendo também ser encontrada no fígado, baço, pulmão, intestino delgado, placenta, sistema nervoso central, próstata e miocárdio ([Weiss & Wardrop, 2010](#)). Ademais, a GGT possui a capacidade de ser expressada na superfície apical das células tubulares contorcidas proximais

([Pressler, 2015](#)). Dessa forma, sua presença na urina indica uma injúria, normalmente associada a lesão epitelial tubular ou necrose ([Freitas et al., 2014](#)) e, havendo estudos que comprovam resultados precoces antes mesmo do aumento das concentrações de creatinina sérica ou diminuição da TFG ([Pressler, 2015](#)), refere-se a um possível biomarcador de lesão renal.

Atualmente a GGT refere-se a um biomarcador de utilidade em cães com IRA, como demonstrado no estudo de [Hennemann et al. \(1997\)](#) que apontam a elevação dos valores de GGT urinária de forma crescente a partir de 24 horas de administração de gentamicina em cães com IRA e, apesar de escassos estudos a respeito de seu uso como biomarcador da DRC, [Souza \(2011\)](#) realizou um estudo com 61 cães saudáveis (grupo controle) e 29 cães com DRC, no qual foi notado que em comparação com o grupo controle, o grupo com DRC demonstrou valores superiores de GGT. Em vista disso, subentende-se que a GGT diz respeito a uma ferramenta sensível na detecção da injúria renal precoce ([Grauer, 2011](#)). Entretanto, assim como para a Cistatina C, por ser um biomarcador com maior conhecimento para IRA, é necessário que sejam realizados novos estudos a respeito de seu uso em animais com DRC.

A N-acetil- β -glucosaminidase (NAG), como o GGT, avalia a função tubular do néfron apontando dano tubular proximal. São enzimas lisossomais presentes no epitélio dos túbulos proximais que atuam no processamento de proteínas e participam da atividade lisossomal ([Cobrin et al., 2013](#); [Greco et al., 1985](#); [Rivers et al., 1996](#)) possuindo uma excreção de forma mínima pela urina. Devido ao seu peso molecular elevado acaba por não sofrer filtração glomerular, e, conseqüentemente, seu nível elevado acima dos parâmetros indica injúria tubular. Outro fator que pode representar injúria tubular visando os níveis de GGT é a proteinúria no lúmen tubular que acarretará na ativação da função lisossomal da enzima. Portanto, tendo em vista que se refere a uma enzima excretada naturalmente na urina, a melhor forma de avaliação da NAG é a amostra de urina ([Cobrin et al., 2013](#); [Kaneko et al., 2008](#); [Tassini et al., 2015](#)), na qual, em casos de disfunção tubular, terá seu nível de excreção relativamente maior ([Kaneko et al., 2008](#)).

Segundo [Uechi et al. \(1998\)](#) a NAG pode ser influenciada por fatores extra-renais incluindo hipertireoidismo, proteinúria e diabetes mellitus, bem como [Cobrin et al. \(2013\)](#) afirmam que o pH e longo tempo de armazenamento das amostras também podem influenciar nos resultados do biomarcador. Os estudos para avaliar a atividade desse biomarcador em identificar precocemente injúria renal ainda são escassos na medicina veterinária já que até o momento há uma busca na padronização dos valores. Entretanto, [Nabity et al. \(2015\)](#) constataram em pesquisas uma significativa elevação nos valores de NAG em comparação com a razão proteína:creatinina na urina, o que, conseqüentemente, indicaria a possibilidade de seu uso como marcador precoce de doença renal, como corrobora em seu estudo com 25 cães portadores de nefropatia hereditária ligada ao cromossomo X, dos quais apresentaram elevação no NAG muito antes da uma elevação de creatinina ([Nabity et al., 2015](#)).

A respeito da DRC, foi demonstrado através de determinados estudos um desempenho desfavorável da enzima na identificação de alterações progressivas ([Smets et al., 2010](#)), enquanto outra pesquisa demonstrou grande sobreposição dos valores de NAG em cães saudáveis e com DRC ([Nabity et al., 2015](#)), concordando com [Sato et al. \(2002\)](#) que, em sua pesquisa com 48 cães portadores de injúria renal ou DRC, os animais acometidos com DRC apresentaram aumento na concentração de NAG relativamente antes do que a creatinina sérica. Tratando-se de felinos, alguns estudos manifestaram que o índice de NAG não foi preditivo em casos de gatos geriátricos ou com hipertireoidismo tratado que estavam desenvolvendo azotemia ([Jepson et al., 2009](#); [Jepson et al., 2010](#); [Sato et al., 2002](#)). Dessa forma, trata-se de um biomarcador sensível na detecção de injúria renal ([Tassini et al., 2015](#)), no entanto, [Jepson et al. \(2010\)](#) aponta que, através da inconsistência de resultados nos demais estudos, sugere-se que a NAG possivelmente pode não se tratar de um bom biomarcador de DRC, concordando com [Cobrin et al. \(2013\)](#) que aponta ambos marcadores como mais eficientes na detecção de insuficiência renal aguda (IRA) que em DRC por suas aparições na urina representarem uma disfunção e não necessariamente dano contínuo ao tecido. Ademais, assim como o GGT, refere-se a um exame relativamente recente quando aplicado a DRC, possuindo escassa literatura que possa confirmar seus resultados para com a doença.

Considerações finais

A dimetilarginina simétrica refere-se a um biomarcador promissor na avaliação da taxa de filtração glomerular, devido as vantagens como sua capacidade de não se influenciar pela massa muscular, sua

eliminação na filtração glomerular, o que o torna um promissor biomarcador endógeno na avaliação de taxa de filtração glomerular, e resultados que comprovam a sua precocidade em estágios iniciais da doença renal crônica. Portanto, correlacionando-se a demais exames auxiliares como, por exemplo, a utilização de doppler e excluindo outras causas de aumento de taxa de filtração glomerular, entende-se que a dimetilarginina simétrica possui demasiado potencial para a detecção precoce da doença renal crônica na rotina clínica veterinária.

Entretanto, tratando-se da Cistatina C, Gama glutamiltransferase e N-acetil- β -glucosaminidase, fora notado a escassez de estudos sobre seu uso em relação a doença renal crônica, tendo em vista que se trata de biomarcadores relativamente recentes na medicina veterinária, apesar destes apresentarem ótimos resultados na detecção de IRA. Sendo assim, apesar de se referirem como biomarcadores possivelmente promissores no diagnóstico precoce da doença renal, é necessário que haja demais estudos em seu uso na rotina clínica veterinária para cães e gatos portadores de doença renal crônica.

Referências bibliográficas

- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(4), 669–692.
- Bruff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., & Yerramilli, M. (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1699–1701. <https://doi.org/10.1111/jvim.12446>.
- Bragato, N. (2013). Fisiologia renal e insuficiência renal aguda em pequenos animais: Causas e consequências. In *Escola de Veterinária e Zootecnia: Vol. Masster of*. Universidade Federal de Goiás.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647–655. <https://doi.org/10.1111/jsap.12150>.
- Coca, S. G., Yalavarthy, R., Concato, J., & Parikh, C. R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney International*, 73(9), 1008–1016.
- DiBartola, S. P. (2011). *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice-E-Book*. Elsevier Health Sciences. <https://doi.org/10.1016/B0-7216-3949-6/X5001-2>.
- Dibartola, S. P., & Westropp, J. L. (2015). Doenças do trato urinário. In R. W. Nelson & G. Couto (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais*. Elsevier Saunders.
- Dukes, H. H., Reece, W. O., Figueiredo, C., Vanzellotti, I. R., & Zanon, R. F. (2006). *Fisiologia dos animais domésticos* (Vol. 1). Guanabara Koogan.
- Freitas, G. C., Veado, J. C. C., & Carregaro, A. B. (2014). Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. *Semina: Ciências Agrárias*, 35(1), 411–426.
- Freitas, M. E. S., Sousa, E. P., Beserra, C. C., Cavalcante, M. S., Tabosa, B. E. A., & Pinheiro, B. Q. (2020). A avaliação bioquímica do sistema urinário como ferramenta diagnóstica: Revisão. *PUBVET*, 14(12), 1–6. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n12a702.1-6>.
- Grauer, G. F. (2011). Proteinuria: measurement and interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(3), 121–127. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.04.002>.
- Greco, D. S., Turnwald, G. H., Adams, R., Gossett, K. A., Kearney, M., & Casey, H. (1985). Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *American Journal of Veterinary Research*, 46(11), 2332–2335.
- Hall, J A, Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., & Jewell, D. E. (2016). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 794–802. <https://doi.org/10.1111/jvim.13942>.
- Hall, J A, Yerramilli, M., Obare, E., Yu, S., & Jewell, D. E. (2014). 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. *The Veterinary Journal*, 202(3), 588–596. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.10.021>.

- Hall, Jean A, Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L. D., & Jewell, D. E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 808–814. <https://doi.org/10.1111/jvim.12607>.
- Hennemann, C. R. A., Silva, C. F., Schoenau, W., Kommers, G. D., Polydoro, A. S., & Leitzke, M. R. M. (1997). Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. *Ciência Rural*, 27, 237–244. <https://doi.org/10.1590/S0103-84781997000200011>.
- Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O., Philipp, T., & Kribben, A. (2004). Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*, 66(3), 1115–1122. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>.
- Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28–56. <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>.
- IRIS. (2019). *International Renal Interest Society*.
- Jepson, R E, Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806–813. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0339.x>.
- Jepson, Rosanne E, Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2010). Assessment of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *American Journal of Veterinary Research*, 71(2), 241–247. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.2.241>.
- Jericó, Márcia Marques, Kogika, M. M., & Andrade Neto, J. P. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Guanabara Koogan.
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals* (6th ed. (ed.); Vol. 1). Academic press.
- Konvalinka, A. (2014). myo-inositol oxygenase: a novel kidney-specific biomarker of acute kidney injury? In *Clinical Chemistry* (Vol. 60, Issue 5, pp. 708–710). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.221960>.
- Kyhse-Andersen, J., Schmidt, C., Nordin, G., Andersson, B., Nilsson-Ehle, P., Lindström, V., & Grubb, A. (1994). Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry*, 40(10), 1921–1926. <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.10.1921>.
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(4), 867–885.
- Macedo, E. (2011). Biomarcadores na insuficiência renal aguda. In H. Abensur (Ed.), *Biomarcadores na Nefrologia*. Roche.
- Miyagawa, Y., Akabane, R., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., & Takemura, N. (2020). Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(12), 1828–1834. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0201>.
- Muñoz, J., Soblechero, P., Duque, F. J., Macías-García, B., Ruiz, P., Zaragoza, C., & Barrera, R. (2017). Effects of Oral prednisone administration on serum Cystatin C in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1765–1770. <https://doi.org/10.1111/jvim.14820>.
- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., & Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1036–1044. <https://doi.org/10.1111/jvim.12835>.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2015). *Medicina interna de pequenos animais* (Issue 1). Elsevier Editora.
- Notomi, M. K., Kogika, M. M., Ikesak, J. Y. H., Monteiro, P. R. G., & Marques, M. L. (2006). Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 43, 12–22.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., & Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for

- detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 630–639. <https://doi.org/10.1111/jvim.15445>.
- Perlemonoine, C., Beauvieux, M.-C., Rigalleau, V., Baillet, L., Barthes, N., Derache, P., & Gin, H. (2003). Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism*, 52(10), 1258–1264. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00193-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00193-8).
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Ross, S. (2005). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (pp. 1756–1785). Elsevier Saunders.
- Polzin, David J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 15–30.
- Prates, A. B., Amaral, F. B., Vacaro, M. Z., Gross, J. L., Camargo, J. L., & Silveiro, S. P. (2007). Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 29(1), 48–55.
- Pressler, B. M. (2015). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3), 487–502. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.011>.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., O'Brien, T. D., King, V. L., & Polzin, D. J. (1996). Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(4), 323–336. <https://doi.org/10.5326/15473317-32-4-323>.
- Royakkers, A. A. N. M., Korevaar, J. C., Van Suijlen, J. D. E., Hofstra, L. S., Kuiper, M. A., Spronk, P. E., Schultz, M. J., & Bouman, C. S. C. (2011). Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Medicine*, 37(3), 493–501. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2087-y>.
- Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71–81. <https://doi.org/10.1111/jsap.13236>.
- Sato, R., Soeta, S., Miyazaki, M., Syuto, B., Sato, J., Miyake, Y., Yasuda, J., Okada, K., & Naito, Y. (2002). Clinical availability of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase index in dogs with urinary diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64(4), 361–365. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.361>.
- Schwedhelm, E., & Böger, R. H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 7(5), 275–285. <https://doi.org/10.1038/nmeph.2011.31>.
- Shlipak, M. G., Praught, M. L., & Sarnak, M. J. (2006). Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(3), 270–275. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000222694.07336.92>.
- Silva, D., Rocha, F. P. C., Benedette, M. F., Santos, D. A. N., & Costa, E. A. A. (2008). Insuficiência renal crônica em cães e gatos. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 6(11), 1–7.
- Silva, L. R., Rodrigues, G. B., Del Barrio, M. A. M., & Brisola, M. L. (2021). Avaliação da dimetilarginina simétrica (SDMA) como marcador de filtração glomerular em cães e gatos pré-azotêmicos. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 4(1), 157–169. <https://doi.org/10.34188/bjaerv4n1-015>.
- Smets, P. M. Y., Meyer, E., Maddens, B. E. J., Duchateau, L., & Daminet, S. (2010). Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 65–72. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0426.x>.
- Souza, E. M., Arndt, M. H. L., Gomes, M. G., Val, A. P. C., & Leme, F. O. P. (2018). Cystatin C in critically ill dogs at UTI. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38, 1981–1988. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5695>.
- Souza, S. N. (2011). *Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães*. Universidade Federal do Goiás.
- Tassini, L. E. S., Veado, J. C. C., Leme, F. O. P., Rosa, D. B. S. K., Anjos, T. M., Lempek, M. R., & Araújo, M. C. R. (2015). N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) para identificação de injúria renal,

- como sinalizador precoce de insuficiência renal aguda-Re-visão de literatura. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação Veterinária*, 13, 80–88.
- Uchida, K., & Gotoh, A. (2002). Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clinica Chimica Acta*, 323(1–2), 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00177-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00177-8).
- Uechi, M., Uechi, H., Nakayama, T., Wakao, Y., Ogasawara, T., Takase, K., & Takahashi, M. (1998). The circadian variation of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase and γ -glutamyl transpeptidase in clinically healthy cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(9), 1033–1034. <https://doi.org/10.1292/jvms.60.1033>.
- Veado, J. C. C., & Carvalho, Y. M. (2015). Abordagem nutricional na doença renal crônica. In M.M. Jericó, J. P. Andrade Neto, & M. M. Kogika (Eds.), *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Roca Ltda.
- Weiss, D. J., & Wardrop, J. K. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology*.
- Xavier, A., Puzzi, B. M., Polizer, K., & Litfalla, F. (2008). Insuficiência renal aguda. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária Da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça*, 10, 1–4.

Histórico do artigo:**Recebido:** 28 de setembro de 2022.**Aprovado:** 22 de outubro de 2022.**Disponível online:** 18 de novembro de 2022.**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.