

Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA em cães e gatos

Use of symmetric dimethylarginine renal biomarker in early diagnosis of chronic renal failure in dogs and cats

Gabriela Bócoli Martins de Oliveira^{1*}; Kelly Cristina Teixeira¹;
Débora Quioqueti de Souza Franco²; Fernanda Leme Silva Bastos Varzim³

*Autor Correspondente: Gabriela Bócoli Martins de Oliveira
Rua Jorge Krug, 162, apto 112, Vila Itapura, Campinas, SP. CEP 13023-210,
E-mail: bocoligabriela@gmail.com

Como citar: OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Uso do biomarcador renal dimetilarginina simétrica no diagnóstico precoce da insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020. [Doi. 10.36440/recmvz.v18i3.38106](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38106)

Cite as: OLIVEIRA, Gabriela Bócoli Martins de; TEIXEIRA, Kelly Cristina; FRANCO, Débora Quioqueti de Souza; VARZIM, Fernanda Leme Silva Bastos. Use of symmetric dimethylarginine renal biomarker in early diagnosis of chronic renal failure in dogs and cats. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n.3, 2020, São Paulo, v.20, n.2, 2020. [Doi. 10.36440/recmvz.v18i3.38106](https://doi.org/10.36440/recmvz.v18i3.38106)

Resumo

A doença renal é comumente encontrada na clínica de pequenos animais, porém o seu diagnóstico é geralmente muito tardio. Pesquisas por biomarcadores renais mais sensíveis são foco de estudos, pois poderão proporcionar um diagnóstico precoce, permitir o estabelecimento da terapia adequada a cada paciente e melhorar a sua qualidade de vida. O biomarcador renal Dimetilarginina Simétrica (SDMA) tem apresentado resultados significativos em termos de precocidade para o diagnóstico da doença renal, podendo detectar lesão renal quando 50% da função está comprometida. O presente trabalho faz uma revisão da situação atual e perspectivas do emprego da dimetilarginina simétrica para estabelecimento do diagnóstico da doença renal em cães e gatos.

Palavras-chave: Biomarcador. SDMA. Insuficiência. Renal. Diagnóstico.

- 1 Pós-graduanda em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil
- 2 Pós-graduada em Propedêutica Complementar no Hospital Veterinário "Dr. Vicente Borelli", Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil
- 3 Docente e orientadora em Propedêutica Complementar no Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista, SP, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Abstract

Kidney disease is commonly found in small animal clinics, but its diagnosis is often late. The research to find sensitive renal biomarkers has been performed in order to provide an early diagnosis allowing appropriate therapy for each patient, as well as improving his quality of life. The renal biomarker Symmetric Dimethylarginine (SDMA) is presenting perspectives for the diagnosis of kidney disease in dogs and cats, detecting kidney damage when 50% of its function is compromised. This paper performs a review of the use of dimethylarginine in the diagnosis of kidney disease in these animals.

Keywords: Biomarker. SDMA. Insufficiency. Diagnosis.

Introdução

Os rins têm a função de manter a homeostase fisiológica do organismo, eliminar os resíduos do metabolismo presentes no sangue, bem como, de produzir hormônios fundamentais na regulação da pressão sanguínea, produção de eritrócitos, e ativação da vitamina D3. Portanto, é de extrema importância que a função renal seja saudável (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Os sinais clínicos da doença renal crônica (DRC) podem permanecer silenciosos até que o paciente apresente o estágio final da doença. Desta forma o grande desafio é a obtenção de recursos que possibilitem o diagnóstico das doenças renais em uma fase precoce, antes das manifestações clínicas terem se estabelecido, para que as medidas de prevenção, tratamento ou monitoração possam ser instaladas, sustando a progressão da doença e prevenindo o desenvolvimento de complicações (POLZIN, 2004).

A DRC tem prevalência de 0,5 a 7% nos cães, e 1,6 a 20% nos gatos, embora não exista predileção etária e racial observa-se que a morbidade e mortalidade ocorrem com maior incidência nos cães e gatos de faixa etária mais avançada (WAKIL *et al.*, 2010). Para a identificação da insuficiência renal podem ser realizados testes que avaliem a capacidade de concentração renal, permeabilidade glomerular e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. Com o emprego de tais testes é determinado o grau de comprometimento renal do paciente e o estadiamento das lesões (SILVA; MARCUSSO, 2017).

Os biomarcadores são substâncias específicas de um órgão ou tecido sob investigação produzidas ou liberadas proporcionalmente à injúria ou doença intercorrente. Na Nefrologia a análise dos biomarcadores renais permitiu melhor conhecimento das doenças, o estabelecimento do diagnóstico precoce e inclusive a avaliação das respostas ao tratamento. Porém, na Medicina Veterinária há muitas lacunas que ainda não foram respondidas ou em que os resultados obtidos são questionáveis (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Um biomarcador renal referido como muito promissor é a Dimetilarginina Simétrica (SDMA), uma pequena molécula liberada na corrente sanguínea durante a degradação de proteínas, que é excretada principalmente (90%) pelos rins. Os níveis de SDMA são elevados quando menos de 50% da função renal está comprometida, além disso, não sofrem interferências como acontece com a creatinina, que é influenciada pela massa muscular e alimentação (SILVA; MARCUSSO, 2017).

O presente trabalho faz uma revisão do biomarcador renal SDMA, ressaltando que a sua determinação poderá vir a oferecer um teste laboratorial aplicado ao diagnóstico precoce da doença renal de cães e gatos.

Discussão

O rim é um órgão que possui várias funções como excreção, regulação e biossíntese, sendo extremamente importante para homeostase do organismo (WAKIL *et al.*, 2010). A unidade funcional do rim, chamada de néfron, é formada por porções celulares e vasculares. Quando os rins são comprometidos por enfermidades, ocorrem degenerações no seu parênquima, com lesões nos glomérulos ou túbulos, que comprometem as funções renais e podem levar o animal ao óbito (VERLANDER, 2014). Se a lesão for severa, ocorrerá a perda total e irreversível da capacidade funcional do néfron, de estruturas que não podem ser renovadas, após terem alcançado o seu pleno desenvolvimento, que ocorre em média com um mês de idade (RODRIGUEZ, 2012).

À medida que um néfron é perdido, ocorre a deterioração da função renal, seguida da redução da taxa de filtração glomerular. Os néfrons remanescentes tentam suprir a degradação da função renal por meio de fenômenos de hipertrofia e hiperfiltração, elevando a TFG individualmente. Esse processo faz com que, nos estágios iniciais da DRC, a TFG permaneça dentro dos valores normais ou seja até elevada. Mas infelizmente, a longo prazo, estes mecanismos acabam contribuindo para a progressão da doença renal (RODRÍGUEZ, 2012).

Somente após comprometimento de aproximadamente 66 a 75% dos néfrons é que as funções renais se alteram, e é em tal situação que a patologia é identificada. Portanto é essencial que sejam disponibilizadas práticas que possam ser realizadas antes do estabelecimento da insuficiência renal (VEADO; TASSINI; ROSA, 2016).

A falência renal é caracterizada pela disfunção máxima do órgão, enquanto a insuficiência renal é considerada como perda da função renal, existindo a tentativa de compensação com a mobilização da reserva funcional dos rins, com ativação dos mecanismos de hipertrofia e hiperplasia dos néfrons (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

A insuficiência renal crônica, uma patologia comumente encontrada em cães e gatos, com prevalências de 0,5 a 7% e de 1,6 a 20%, respectivamente, é uma das afecções muito frequente na espécie felina. Apesar de não existir predileção racial e etária, consta que a morbidade e mortalidade são predominantes nos cães e gatos com idade mais avançada (WAKIL *et al.*, 2010).

O diagnóstico da insuficiência renal é obtido com o emprego de testes que avaliam a capacidade de concentração renal, a permeabilidade glomerular, e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. Os resultados de tais exames possibilita a determinação do grau de comprometimento renal do paciente ou o estadiamento das lesões (SILVA; MARCUSSO, 2017).

Na ocorrência de um processo biológico normal ou patológico de um órgão ou tecido, são produzidas ou liberadas proporcionalmente substâncias específicas denominadas biomarcadores. Para que essas substâncias possam ser clinicamente empregadas em exames complementares, é necessário que atendam aos critérios de alta sensibilidade ou seja: identificar processos subclínicos, auxiliar no diagnóstico de processos agudos e crônicos de maneira precoce, permitir a determinação das condições de risco de um paciente, monitorar a progressão de uma doença e fornecer informações que permitam a orientação adequada da opção terapêutica (POLETTI, 2016).

As mensurações de biomarcadores renais, como por exemplo a creatinina e ureia, são utilizadas na rotina laboratorial há mais de 60 anos, tanto na Medicina Humana quanto na Medicina Veterinária, contribuindo assim para o estabelecimento do diagnóstico de doenças. Contudo, o biomarcador Dimetilarginina Simétrica (SDMA) passou a se destacar na medicina veterinária, tornando-se um importante e promissor alvo de estudos (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Em 1970, Kakimoto e Akazawa isolaram pela primeira vez a SDMA em urina humana, e já em 1976 o seu catabolismo foi analisado por meio da injeção intravenosa dos derivados metilados de

arginina em coelhos, observando-se que a SDMA foi excretada sem alteração na urina e constatando-se que o rim era a sua principal via de eliminação (MC DERMOTT, 1976). Em 1997, em uma amostra significativa de doentes renais crônicos humanos não submetidos à hemodiálise, foi sugerido que a dosagem da SDMA passasse a ser um parâmetro complementar para o diagnóstico de insuficiência renal (MARESCAU *et al.*, 1997). Bode-Böger *et al.* (2006) reforçaram o potencial biomarcador renal da SDMA, comprovando o seu potencial para a determinação da TFG. Em 2008 foi realizado o primeiro estudo da dosagem da SDMA em Medicina Veterinária, utilizando 69 gatos com doença renal crônica e hipertensão, cujos resultados demonstraram a existência de uma boa correlação entre a SDMA e a creatinina plasmática (JEPSON *et al.*, 2008).

A Dimetilarginina Simétrica resulta da metilação intracelular do aminoácido L-arginina, produzida no núcleo de todas as células. Tal reação é causada por meio de um processo obrigatório de metilação e modificação pós-translacional dos substratos de arginina de diversas proteínas intracelulares, que é desencadeado pelas enzimas proteína-argininametiltransferases (PRMT). Quando ocorre uma proteólise as dimetilargininas são liberadas na corrente sanguínea e eliminadas na urina (KIELSTEIN *et al.*, 2006). Embora as modificações no catabolismo proteico ou metilação da arginina possam teoricamente modificar as concentrações plasmáticas de SDMA, a sua produção é considerada constante (HOKAMP; NABITY, 2016). Devido ao seu pequeno peso molecular e carga positiva a SDMA, é livremente filtrada pelo glomérulo e excretada na urina, sem ter passado por uma ampla metabolização, o que lhe confere um grande potencial como biomarcador renal (RELFORD *et al.*, 2016)

Nascimento *et al.* (2017) ressaltaram que os níveis da SDMA tornam-se elevados quando menos de 50% da função renal está comprometida, e que tais níveis não são afetados por interferências comuns como acontece com a creatinina por massa muscular e alimentação. Nos cães com DRC, os níveis de SDMA apresentaram elevações mensuráveis em cerca de quatro a cinco semanas antes da creatinina sérica, e simultaneamente com a diminuição da taxa de filtração glomerular. No caso dos gatos, esse fato também acontece, mas com aproximadamente quinze meses de precocidade.

A dosagem da SDMA tem sido empregada na rotina de atendimentos de pequenos animais como um biomarcador precoce da lesão renal e acompanhamento dos pacientes nefropatas, especialmente daqueles em que a creatinina e ureia apresentam-se dentro dos valores de referência para a espécie. Concentrações de SDMA superiores a 14 µg/dl indicam redução da função renal, considerando gatos e cães em estágio 1 da DRC (creatinina <1,4 ou <1,6 mg/dl), já a DRC no estágio 2 considera SDMA ≥ 25 µg/dl e no estágio 3 da DRC considera SDMA ≥ 45 µg/dl. A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), destaca que estes valores ainda são questionáveis e necessitam de confirmação (BROWN, 2015).

Nos animais a doença renal é identificada, geralmente, em estágios tardios, ou seja, no estágio 3 e 4 pela classificação da IRIS, o que dificulta a intervenção médica. As limitações dos métodos de diagnóstico disponíveis fazem com que a identificação de pacientes no estágio 1 da doença renal seja um grande desafio. De fato, no estágio inicial da doença renal, alguns animais podem não apresentar sinais clínicos identificáveis pelos tutores ou que se acredite serem parte do processo fisiológico de envelhecimento (PAEPE, 2015).

Ainda que possua limitações, a creatinina permanece sendo o parâmetro acessível e de confiabilidade que não deve ser substituída completamente pela SDMA. Contudo o comportamento do novo biomarcador deve ser analisado em diferentes situações, antes de ser colocado em prática clínica (KIELSTEIN *et al.*, 2006).

Guerreiro (2018) destaca que na atualidade há vários biomarcadores renais sendo estudados, e que todos eles apresentam vantagens e desvantagens. Contudo, da ampla variedade de biomarcadores em estudo, a SDMA é a que tem apresentado maiores perspectivas para a comunidade científica. A utilização de biomarcadores mais sensíveis e específicos beneficia o diagnóstico e possibilita um prognóstico mais exato, contribuindo assim para uma orientação terapêutica mais apropriada e melhor qualidade de vida para os animais com doença renal (GUEDES, 2013).

Considerações finais

A doença renal é uma patologia de grande prevalência na clínica de pequenos animais em que geralmente o paciente é diagnosticado apenas no estágio avançado do processo. Na Medicina Veterinária, o biomarcador renal SDMA apresenta resultados significativos em termos da precocidade do diagnóstico da doença renal. Cada marcador tem a sua função e seu respectivo momento de ação. Provavelmente, no futuro, diversos marcadores virão a ser empregados em conjunto para possibilitar a obtenção de um diagnóstico precoce e uma melhor qualidade de vida dos pacientes. &

Referências

- BODE-BÖRGER, S. M. *et al.* Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, 17, 1128–1134, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005101119>. Acesso em: 09 de dez.2020.
- DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do trato urinário. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- GUEDES, R. Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina. **Revista Veterinary Focus**, v. 23, n. 3, p. 34-39, 2013.
- GUERREIRO, L. I. C.; **Biomarcadores de função renal: o exemplo da dimetilarginina simétrica**. 2018. 90 f. Dissertação. (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/17127>. Acesso em: 09 de dez.2020.
- HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v.45, n.1, p. 28-56, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- BROWN, S. A. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs (2015). In: International renal interest society. Athens, USA: 2015. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com>. Acesso em: 1 jun. de 2018.
- JEPSON, R. E., *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 317–324, 2008.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 367-389, 2013.
- KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 245, n. 21, p. 5751-5758, 1970.
- KIELSTEIN, J. T. *et al.* Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function: a meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, p. 2446-2451, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl292>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- MARESCAU, B. *et al.* Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. **Metabolism**, v. 46, n. 9, p. 1024–1031, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90273-0](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90273-0). Acesso em: 09 de dez. 2020.
- MC DERMOTT, J. R. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. **Biochemical Journal**, v. 154, p. 179–184,1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bj1540179>. Acesso em: 09 de dez. 2020.

- NASCIMENTO, M. R. *et al.* Conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária: revisão de literatura. **Revista Investigação**, v. 16, n. 8, p. 37-43, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.26843/investigacao.v16i8.1863>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- PAEPE, D. Early recognition of feline chronic kidney disease. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 25, n. 3, p. 61-77, 2015.
- POLETO, J. **Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos**. 34 f. Monografia. (Especialização) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/148180>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- POLZIN, D. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1721-1749, 2004.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 46, p. 941–960, 2016. Disponível em: <https://doi.org.br/10.1016/j.cvsm.2016.06.010>. Acesso em: 09 de dez. 2020.
- RODRÍGUEZ, O. C. Estadiamento e tratamento da doença renal crônica. In: CORTADELLAS, O. **Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina**. São Paulo: MedVet, p.61, 2012.
- SILVA, M. O.; MARCUSSO, P. F. Estadiamento da insuficiência renal crônica em cães e gatos pela International Renal Interest Society (IRIS), o que mudou? In: SEMANA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 13., 2017, Umuarama; JORNADA ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 9., Umuarama. **Anais...** Umuarama: CCA/UEM, p.23, 2017.
- VEADO, J. C. C.; TASSINI, L. E. S.; ROSA, D. B. S. K. Biomarcadores de injúria renal. **Enciclopédia Biosfera**, v. 13, n. 23, p. 216-241, Goiânia, 2016. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2016a/agrarias/biomarcadores.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.460-468, 2014.
- WAKIL, M. F. *et al.* Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - Abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, 2010.

Recebido: 19 de junho de 2020. Aceito: 19 de novembro de 2020.