

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/03/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) EM GATOS COM  
DOENÇA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR OBSTRUTIVA

JESSICA CAVALCANTE DA NÓBREGA

Botucatu - SP  
2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) EM GATOS COM DOENÇA DO  
TRATO URINÁRIO INFERIOR OBSTRUTIVA

JESSICA CAVALCANTE DA NÓBREGA

Dissertação apresentada junto ao Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Veterinária da  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
da Universidade Estadual Paulista para  
obtenção do título de Mestre em Medicina  
Veterinária.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto

Botucatu - SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Nóbrega, Jessica Cavalcante da.

Dimetilarginina simétrica (SDMA) em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva / Jessica Cavalcante da Nóbrega. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães Okamoto  
Capes: 50501062

1. Gato - Doenças. 2. Nefrologia veterinária.  
3. Marcadores bioquímicos. 4. Obstrução uretral. 5. Urologia.

Palavras-chave: Biomarcadores; Gatos; Nefrologia; Obstrução uretral; Urologia.

**Nome do autor: Jessica Cavalcante da Nóbrega**

**Título: DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) EM GATOS COM DOENÇA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR OBSTRUTIVA.**

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

**Comissão Examinadora**

Prof<sup>a</sup>. Ass. Dr<sup>a</sup>. Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto  
Presidente e Orientadora  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP – Botucatu, SP

Pesquisadora Nível III Dra. Fabiana Ferreira de Souza  
Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária  
FMVZ - UNESP – Botucatu, SP

Prof. Dr. Rogerio Giuffrida  
Membro  
Departamento Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE – Presidente Prudente, SP

Botucatu- SP

27 de setembro de 2019

## **Agradecimentos**

À professora e orientadora Priscylla Tatiana C. Guimarães Okamoto pela oportunidade de execução desse trabalho e, sobretudo, pela amizade, preocupação, confiança e ajuda durante nossa convivência no período de mestrado.

À professora Alessandra Melchert e professora Regina Kiomi Takahira por participarem da banca examinadora da qualificação com comentários e correções muito pertinentes para esse estudo.

À professora Fabiana Ferreira de Souza e ao professor Rogerio Giuffrida por participarem da banca examinadora da defesa e adicionarem seus conhecimentos a esse trabalho.

Aos profissionais do curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp, Botucatu, pelo auxílio prestado durante o curso de mestrado.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp, Botucatu, pela estrutura, programa e apoio desta instituição para o desenvolvimento desta dissertação.

À IDEXX pela disponibilidade do aparelho Catalyst Dx e kits para realização desse trabalho.

Aos amigos pós-graduandos Bárbara Sardela Ferro, José Ivaldo de Siqueira Silva Junior e Ariana Fonseca Ramos pela amizade e pelo apoio. Obrigada a equipe de pós-graduandos da Nefrologia e Urologia Veterinária, Maria Gabriela Picelli de Azevedo, Silvano Salgueiro Geraldês, André Nanny Le Sueur Vieira, Ana Camila Pereira e Paula Bilbao Sant'Anna pelo apoio técnico e intelectual durante a realização deste estudo, em especial agradeço a Heloíse Rangel Dinallo, que sem sua ajuda esse trabalho não existiria.

Aos meus amigos de Fortaleza, que sempre me apoiaram nessa jornada e me deram forças para continuar e voltar.

Ao meu parceiro de vida, César Wagner Studart Montenegro Neto, que mesmo nos relacionando a distância, me ajudou a deixar todo esse trabalho muito mais fácil.

E sobretudo, aos meus familiares, principalmente meu pai Francisco Geovane Lopes da Nóbrega, minha mãe Isabella Aparecida Cavalcante

Ferreira pelo amor, paciência, incentivo e ajuda financeira durante o período da pós-graduação e minha avó Edinir Cavalcante Ferreira, que partiu desse mundo enquanto eu estava nesse processo de formação, deixando muita saudade. Dedico esse trabalho a senhora, vó.

**LISTA DE FIGURAS****CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA**

**Figura 1.** Características de um biomarcador ideal.....11

**Figura 2.** Representação esquemática da metilação da arginina pelas enzimas arginina-metiltransferase por proteólise, formando ADMA e SDMA.....16



**ABREVIACOES**

ADMA – Dimetilarginina assimétrica

DRC – Doença renal crônica

DTUIF – Doença do trato urinário inferior de felinos

EPM – Erro padrão médio

FLUT – *Feline lower urinary tract disease*

GC – Grupo controle

GO – Grupo obstruído

LRA – Lesão renal aguda

RPC – Relação proteína e creatinina

sCr – Creatinina sérica

SDMA – Dimetilarginina simétrica

TFG – Taxa de filtração glomerular

## SUMÁRIO

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	2
CAPÍTULO I .....	3
REVISÃO DE LITERATURA .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
2.1 Doença do Trato Urinário Inferior Obstrutiva .....	6
2.2 Biomarcadores na clínica veterinária e TFG.....	11
2.2.1 Creatinina sérica.....	14
2.2.2 Dimetilarginina simétrica.....	15
3. OBJETIVOS .....	18
3.1 Objetivos gerais .....	18
3.2 Objetivos específicos .....	18
CAPÍTULO II .....	19
ARTIGO CIENTÍFICO .....	19
CAPÍTULO III .....	62
CONCLUSÕES FINAIS .....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA .....	64
NORMAS DA REVISTA .....	85

NÓBREGA, J.C. Dimetilarginina simétrica (SDMA) em gatos com doença do trato urinário inferior obstrutiva. Botucatu, 2019. 56p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

## **RESUMO**

A doença do trato urinário inferior de felinos (DTUIF) corresponde a uma série de afecções que podem acometer a bexiga e a uretra desses animais. A forma obstrutiva é a consequência mais prevalente e mais grave dentre outras DTUIF, podendo levar o animal a azotemia pós-renal, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e a lesão renal aguda (LRA), que caso não seja tratada de forma eficiente, pode evoluir para doença renal crônica (DRC), uma doença frequente na população geriátrica felina. A creatinina sérica (sCr) é o biomarcador de TFG mais utilizado na clínica veterinária, porém apresenta baixa sensibilidade e diversos fatores que podem afetar seus valores. A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um biomarcador mais recente na medicina veterinária que vem apresentado maior precocidade na detecção da perda da função renal e menor interferência de fatores extrarrenais, porém poucos são os trabalhos que determinam valores de SDMA em lesão renal de gatos. Este trabalho visou avaliar os valores de SDMA e compará-los com a sCr, ureia, dados hemogasométricos, escore clínico e tempo de obstrução de gatos com DTUIF obstrutiva. Os animais foram alocados em dois grupos experimentais, sendo 17 animais do grupo obstruído (GO) e 13 animais sadios para grupo controle (GC). As amostras foram coletadas antes da desobstrução (M0) e durante o tratamento clínico, nos momentos 12, 24 e 48 horas (M12, M24 e M48). Resultados obtidos demonstraram que no M48 do GO, 50% dos gatos obstruídos apresentavam valores de SDMA acima da normalidade, enquanto para sCr apenas 29,41% dos gatos apresentavam elevados. Quando comparado os diversos momentos de GO com GC, SDMA apresentou mais momentos de diferença estatística do que sCr. O SDMA apresentou correlação forte com sCr, ureia e potássio nos diferentes momentos de GO e forte correlação com tempo de obstrução e escore clínico em M0. A concordância do SDMA com sCr, ureia e potássio foi pobre a leve em M12 e M48, no M24 a concordância foi substantiva. Sugere-se que SDMA é biomarcador mais sensível para avaliar função renal em animais com DTUIF obstrutiva. Além disso, o tempo de obstrução interfere no estado clínico e valores de SDMA.

**Palavras-chave:** obstrução uretral, gatos, biomarcadores, urologia, nefrologia.

NÓBREGA, J.C. Symmetrical Dimethylarginine (SDMA) in felines with obstructive lower urinary tract disease. Botucatu, 2019. 56p. Thesis dissertation (Master degree) - School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (Unesp).

### **ABSTRACT**

Feline lower urinary tract disease (FLUTD) is a series of conditions that can affect the bladder and urethra of these animals. The obstructive form is the most prevalent and most serious consequence among other FLUTD, which can lead to post-renal azotemia and reduced glomerular filtration rate (GFR) and acute kidney injury (AKI), which if not treated effectively, can progress to chronic kidney disease (CKD), a common disease in the feline geriatric population. Serum creatinine (sCr) is the biomarker of GFR most commonly used in veterinary practice, but it has low sensitivity and there are several factors that may affect its values. Symmetrical dimethylarginine (SDMA) is a newer biomarker in veterinary medicine that has been shown to be more precocious in detecting loss of renal function and less interference of extrarenal factors, but there are few studies determining SDMA values in feline kidney injury. This work aimed to evaluate SDMA values and to correlate them with sCr, urea, hemogasometric data, clinical score and duration of obstruction of felines with obstructive DTUIF. The animals were allocated into two experimental groups, 17 animals from the obstructed group (GO) and 13 healthy animals for control group (GC). Samples were collected before clearance (M0) and during clinical treatment at 12, 24 and 48 hours (M12, M24 and M48). The results obtained were that in GO M48, 50% of obstructed cats had SDMA values above normal, while for sCr only 29.41% of cats were elevated. When comparing the different moments of GO with CG, SDMA presented more moments of statistical difference than sCr. SDMA showed a strong correlation with sCr, urea and potassium at different times of GO and a strong correlation with obstruction time and clinical score at M0. The concordance of SDMA with sCr, urea and potassium was poor to mild in M12 and M48, in M24 the agreement was substantive. It is suggested that SDMA is the most sensitive biomarker for assessing renal function in animals with obstructive FLUTD. In addition, obstruction time interferes with clinical status and SDMA values.

**Key words:** urethral obstruction, cats, biomarkers, urology, nephrology.

**CAPÍTULO I**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

## 1. INTRODUÇÃO

Gatos têm apresentado crescimento de 8,1% no mercado pet brasileiro de 2013 a 2018 (IPB, 2019). Esse índice deve aumentar conseqüentemente a procura por atendimento veterinário para castração, além de aumentar o número de animais obesos e sedentários, fatores importantes que aumentam a predisposição ao desenvolvimento da doença do trato urinário inferior de felinos (DTUIF), uma doença que corresponde a uma série de afecções que podem acometer bexiga e uretra de gatos, de ambos os sexos, com maior incidência em machos entre 2 a 6 anos de idade (HOSTUTLER; CHEW; DIBARTOLA, 2005; MARTINS et al., 2013; NELSON; COUTO, 2003; RECHE; CAMOZZI, 2015).

Dentre diferentes DTUIFs, a obstrução uretral é a consequência mais prevalente e preocupante, pois pode levar a azotemia pós renal e distúrbios hidroeletrolíticos e/ou metabólicos (BARTGES et al., 1996), com incidência variando de 1 a 10% (CHOW et al., 1975; ELCOCK, 1981; ENGLE, 1977; FOSTER, 1975; LAWLER; SJOLIN; COLLINS, 1985; REIF et al., 1977) e cerca de 9% dos pacientes acometidos podem vir a óbito ou ainda cerca de 23% são eutanasiados (GERBER; EICHENBERGER; REUSCH, 2008).

Acompanhar a função renal de pacientes acometidos com DTUIF obstrutiva após tratamento de desobstrução é importante pois sabe-se que o bloqueio do fluxo urinário desencadeia uma rápida redução na taxa de filtração glomerular (TFG) (NELSON; COUTO, 2015a; RECHE; CAMOZZI, 2015), provocando lesão renal aguda (LRA) e que pode ainda evoluir para uma doença renal crônica (DRC) (WEN et al., 1999), que é uma doença progressiva e irreversível. Portanto, o melhor tratamento atualmente ainda é acompanhar a função renal e tratar de forma precoce (POLZIN, 2011).

Observar a função renal na medicina veterinária ainda é um desafio pois o método padrão ouro é pela depuração de inulina após infusão contínua em 24 horas, o que por si só já seria dificultoso para clínica veterinária, mas também kits comerciais e métodos laboratoriais de análise, são de difícil acesso e pouco padronizado em animais (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). Outro biomarcador estudado para avaliação da TFG é iohexol, que depende de infusão única, mas análise rítmica e demorada de

depuração, além de poder apresentar diferença na depuração entre seus isômeros (VAN HOEK et al., 2007, 2008, 2009) e em humanos é nefrotóxico, apesar de em gatos hípidos não demonstrar toxicidade (BAILEY et al., 2009; VAN HOEK et al., 2007, 2008). Hoje na rotina clínica o biomarcador ainda mais utilizado para avaliação de TFG é a creatinina sérica (sCr), porém cerca de 20% da sua excreção é de origem tubular (VAN ACKER et al., 1992) e níveis desse biomarcador podem variar com a idade, sexo, massa muscular magra, metabolismo muscular, estado de hidratação e baixa TFG, além disso a quantidade de secreção tubular de creatinina resulta em uma superestimação da função renal (HALL et al., 2014a). Esse biomarcador é insensível, porque aumentos de sCr são leves e, muitas vezes, permanecem dentro do intervalo de referência, até que aproximadamente 75% de todos os néfrons não estejam mais funcionais (POLZIN, 2011).

Nos últimos anos, a dimetilarginina simétrica (SDMA) tem se mostrado como um novo biomarcador para avaliação da TFG e até presente momento vem demonstrando ser mais sensível do que a sCr e sofrendo menos influência extrarrenal para alteração de seus valores (DAHLEM et al., 2017; HALL et al., 2015, 2016; HOKAMP; NABITY, 2016; NABITY et al., 2015; PEDERSEN et al., 2006).

Nenhum trabalho ainda foi realizado verificando níveis de SDMA em gatos com DUITF obstrutiva, portanto, nosso objetivo é investigar a utilidade deste biomarcador na avaliação da função renal em pacientes felinos machos que apresentem DTUIF obstrutiva.

**CAPÍTULO III**  
**CONCLUSÕES FINAIS**



Sugere que o biomarcador SDMA apresente maior sensibilidade para avaliar a função renal dos gatos com DTUIF obstrutiva quando comparado a creatinina.

Animais com maior tempo de obstrução apresentam valores elevados de SDMA, agravando o estado clínico no atendimento emergencial desses animais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALGE, J. L.; ARTHUR, J. M. Biomarkers of AKI: A review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 1, p. 147–155, 2015.

BAILEY, D. B. et al. Evaluation of serum iohexol clearance for use in predicting carboplatin clearance in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 9, p. 1135–1140, 2009.

BALBINOT, P. D. Z. et al. Distúrbio urinário do trato inferior de felinos: caracterização de prevalência e estudo de caso-controle em felinos no período de 1994 a 2004. **Revista Ceres**, v. 53, n. nov./dez, p. 549–558, 2006.

BARSANTI, J. A. et al. Detrusor-Sphincter Dyssynergia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 327–338, 1996.

BARSANTI, J. A. et al. Urinary disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis By Laboratory Methods**. 4. ed. Missouri: Saunders, 2004. p. 135–164.

BARTGES, J. W. et al. Pathophysiology of Urethral Obstruction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 255–264, 1996.

BARTGES, J. W. Feline Calcium Oxalate Urolithiasis: Risk factors and rational treatment approaches. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 9, p. 712–722, 2016.

BEXFIELD, N. H. et al. Glomerular Filtration Rate Estimated by 3-Sample Plasma Clearance of Iohexol in 118 Healthy Dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 66–73, 2008.

BOVEE, K.; JOYCE, T. Clinical evaluation of glomerular function: 24-hour creatinine clearance in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 174, n. 5, p. 488–491, 1979.

BRAFF, J. et al. Relationship between Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration and Glomerular Filtration Rate in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1699–1701, 2014.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J. Creatinine in the Dog: A Review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 162–179, 2003.

BROWN, S. et al. Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 1, p. 105–110, 1996.

CHOW, F.C.; HAMAR, D.W.; DYSART, I. et al. Feline urolithiasis/ cat foods: concentration of calcium, magnesium, phosphate and chloride in various cat foods and their relationship to feline urolithiasis. **Feline Pract**; v. 5, n. 5, p. 15–19, 1975.

COWGILL, L. D.; LANGSTON, C. Acute kidney insufficiency. In: BARTGES, J. **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2011. p. 472–573.

DAHLEM, D. P. et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2017.

DEVARAJAN, P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 6, p. 1503–1520, 2006.

DOI, K. et al. Reduced Production of Creatinine Limits Its Use as Marker of Kidney Injury in Sepsis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 6, p. 1217–1221, 2009.

DUARTE MOTE, J. et al. Óxido nítrico: Metabolismo e implicaciones clínicas. **Medicina Interna de Mexico**, v. 24, n. 6, p. 397–406, 2008.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 23–27, 2010.

EISENBERG, B. W. et al. for Urethral Obstruction. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 8, 2013.

ELCOCK, L. Feline urologic syndrome – a review. **Feline Pract**, v. 11, n.6, p. 6–11, 1981.

ENGLE, G. C. A clinical report on 250 cases of feline urological syndrome. **Feline Pract**, p. 24–27, 1977.

FINCH, N. Measurement of glomerular filtration rate in cats: Methods and advantages over routine markers of renal function. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 9, p. 736–748, 2014.

FINCH, N. C. et al. Glomerular filtration rate estimation by use of a correction formula for slope-intercept plasma iohexol clearance in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 12, 2011.

FINCO, D. R. et al. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 7, p. 1029–1032, 1991.

FINCO, D. R.; BARSANTI, J. A. Diet-induced feline urethral obstruction. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, v. 14, n. 3, p. 529–536, 1984.

FINCO, D. R.; BRASELTON, W. E.; COOPER, T. A. Relationship between Plasma Iohexol Clearance and Urinary Exogenous Creatinine Clearance in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 368–373, 2001.

FOSTER, S.J. The 'urolithiasis' syndrome in male cats. A statistical analysis of the problems, with clinical observations. **J Small Anim Pract**, v. 8, p. 207–214, 1975.

FOSTER, S. J.; SOVAK, M. Isomerism in Iohexol and Ioxilan. **Investigative radiology**, v. 23, n. 1, p. 106–109, 1988.

FULTS, M.; HEROLD, L. V. Retrospective evaluation of presenting temperature of urethral obstructed male cats and the association with severity of azotemia and length of hospitalization: 243 cats (2006-2009). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 3, p. 347–354, 2012.

GALVÃO, A. L. B. et al. Obstrução uretral em gatos machos – Revisão literária. **Acta Veterinária Brasilica**, v. 4, n. 1, p. 1–6, 2010.

GERBER, B. et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, p. 571–577, 2005.

GERBER, B.; EICHENBERGER, S.; REUSCH, C. E. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 1, p. 16–23, 2008.

GLEADHILL, A.; MICHELL, A. R. Evaluation of Iohexol as a marker for the clinical measurement of glomerular filtration rate in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 60, n. 2, p. 117–121, 1996.

GOY-THOLLOT, I. et al. Simplified methods for estimation of plasma clearance of iohexol in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 52–56, 2006.

HALL, J. A. et al. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1676–1683, 2014a.

HALL, J. A. et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 588–596, 2014b.

HALL, J. A. et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 808–814, 2015.

HALL, J. A. et al. Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 794–802, 2016.

HALL, J. A. et al. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in cats with kidney stones. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–11, 2017.

HALLER, M. et al. Single-injection inulin clearance - A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 64, n. 2, p. 151–156, 1998.

HENRY, C. J. Biomarkers in veterinary cancer screening: Applications, limitations and expectations. **Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 10–14, 2010.

HEWITT, S. M.; DEAR, J.; STAR, R. A. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 7, p. 1677–1689, 2004.

HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 28–56, 2016.

HOSTUTLER, R. A.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n. 1 SPEC. ISS., p. 147–170, 2005.

HOUSTON, D. M. et al. Feline urethral plugs and bladder uroliths: A review of 5484 submissions 1998-2003. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 12, p. 974–977, 2003.

IPB. Censo Pet: 139,3 milhões de animais de estimação no Brasil (2019). Disponível em: <http://institutopetbrasil.com/imprensa/censo-pet-1393-milhoes-de-animais-de-estimacao-no-brasil/>. Acesso em 14 de outubro de 2019.

IRIS. Staging of CKD (modified 2017). Disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2017\\_Staging\\_of\\_CKD\\_09May18.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf). Acesso em 10 de Março de 2019.

IRIS. Grading of Acute Kidney Injury (AKI) (2016). Disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/4\\_Idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/4_Idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf). Acesso em 10 de Março de 2019.

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.

KAKIMOTO, Y.; SHIGENORI, A. Isolation and Identification and hydroxylysine from Human of NG3 NG- and NG3 WG-Dimethyl- Urine. **Journal of Biological Chemistry**, v. 245, n. 21, p. 5751–5758, 1970.

KERL, M. E.; COOK, C. R. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 1 SPEC.ISS., p. 31–38, 2005.

KIELSTEIN, J. T. et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function - A meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 9, p. 2446–2451, 2006.

KRUGER, J. M. et al. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 2, n. 199, p. 211–216, 1991.

KUKANICH, B. et al. Comparative disposition of pharmacologic markers for cytochrome P-450 mediated metabolism, glomerular filtration rate, and extracellular and total body fluid volume of Greyhound and Beagle dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, p. 314–319, 2007.

LAPPIN, R. M.; BLANCO, J. L. Infecções do trato urinário. In: LAPPIN, R. M. **Segredos em medicina interna de felinos**. São Paulo: Artmed, 2004. p. 281–298.

LAWLER, D. F.; SJOLIN, D.W.; COLLINS, J.E. Incidence rates of feline lower urinary tract disease in the United States. **Feline Pract**, v. 15, n. 5, p. 13–16, 1985.

LEE, J. A.; DROBATZ, K. J. Characterization of the clinical characteristics, electrolytes, acid-base, and renal parameters in male cats with urethral obstruction. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 2003.



LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 9, p. 1429–1435, 2001.

LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. Evaluation of trends in frequency of urethrostomy for treatment of urethral obstruction in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 4, p. 502–5, 2002.

LITTLE, S. E. Urinary Tract Disorders. In: **The Cat Clinical Medicine and Management**. Elsevier, 2012. p. 935–1013.

LULICH, J. et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. **Compendium Continuing Education for Veterinarians**, v. 14, p. 127–152, 1992.

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.

MARKWELL, P. J.; BUFFINGTON, C. T.; SMITH, B. H. E. The Effect of Diet on Lower Urinary Tract Diseases in Cats. **The Journal of Nutrition**, n. May, p. 2753–2757, 1998.

MARTINS, G. S. et al. Avaliação clínica , laboratorial e ultrassonográfica de felinos com doença do trato urinário inferior Clinical , laboratory and ultrasonography evaluation feline with lower urinary tract disease. **Ciências Agrárias**, v. 34, n. 5, p. 2349–2356, 2013.

MIYAMOTO, K. Use of plasma clearance of inulin for estimating glomerular filtration rate in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 4, p. 573–575, 2001a.

MIYAMOTO, K. Clinical application of plasma clearance of iohexol on feline patients. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 3, p. 143–147, 2001b.

MOE, L.; HEIENE, R. Estimation of glomerular filtration rate in dogs with <sup>99m</sup>Tc-DTPA and iohexol. **Research in Veterinary Science**, v. 58, n. 2, p. 138–143, 1995.

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. 29, p. 1036–1044, 2015.

NANJI, A. A.; POON, R.; HINBERG, I. Interference by cephalosporins with creatinine measurement by desk-top analyzers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 4, p. 427–429, 1987.

NELSON, C. G.; COUTO, R. W. Feline lower urinary tract inflammation. In: **Small Animal Internal Medicine**. Missouri: Mosby, 2003. p. 642–649.

NELSON, C. G.; COUTO, R. W. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários. In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. p. 1837–1858.

NELSON, C. G.; COUTO, R. W. Cistite Idiopática Obstrutiva e não Obstrutiva Felina. In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015b. p. 2043–2060.

O'NEILL, D. G. et al. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: Prevalence, risk factors, and survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 814–821, 2013.

OSBORNE, C. A. et al. Medical management of feline urethral obstruction. The Veterinary clinics of North America. **Small animal practice**, v. 26, n. 3, p. 483–498, 1996.

OSBORNE, C. A.; KRUGER, J. M.; LULICH, J. P. Feline lower urinary tract disorders. Definition of terms and concepts. *The Veterinary clinics of North America*. **Small animal practice**, v. 26, n. 2, p. 169–179, 1996.

PEAKE, M.; WHITING, M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. **The Clinical biochemist. Reviews**, v. 27, n. 4, p. 173–84, 2006.

PEDERSEN, L. G. et al. Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 80, n. 3, p. 336–342, 2006.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 15–30, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 205–215, 2013.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W. Management of postrenal azotemia. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, v. 26, n. 3, p. 507–513, 1996.

RECHE, A.; CAMOZZI, R. Doença do Trato Urinário Inferior dos felinos / Cistite Intersticial. In: JERICO, M.; ANDRADE, J.; KOGIKA, M. **Tratado de Medicina Interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1483–1492.

RECHE, A.; HAGIWARA, M. K. Semelhanças entre a doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos e a cistite intersticial humana. **Ciência Rural**, v. 34, n. 1, p. 315–321, 2004.

RECHE, A.; HAGIWARA, M. K.; MAMIZUKA, E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 35, n. 2, p. 69–74, 1998.

REIF, J.S.; BOVEE, K.C.; GASKELL, C. J. et al. Feline urethral obstruction: a case–control study. **J Am Vet Med Assoc**, v. 170, n. 11, p. 1320–1324, 1977.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 941–960, 2016.

ROLLINS, G. A look at emerging cardiac biomarkers: what type of analyte will be the most informative? **Clinical Laboratory News**, p. 1, 2012.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1–14, 2011.

SCHMIDT, R. J. et al. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. **The American journal of physiology**, v. 276, n. 5, p. F794–F797, 1999.

SCHMIDT, R. J.; BAYLIS, C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. **Kidney International**, v. 58, n. 2, p. 1261–1266, 2000.

SCHWEDHELM, E.; BÖGER, R. H. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 5, p. 275–285, 2011.

SEGEV, G. et al. Urethral obstruction in cats: Predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 2, p. 101–108, 2011.

TANG, J. et al. PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 11, p. 7723–7730, 2000.

TARNOW, I. et al. Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 451–457, 2007.

VALLANCE, P. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. **Lancet**, v. 339, n. 8793, p. 572–575, 1992.

VAN ACKER, B. A. C. et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate Creatinine. **Lancet**, v. 340, p. 1326–1329, 1992.

VAN HOEK, I. et al. Comparison and reproducibility of plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, endo-iohexol, and <sup>51</sup>Cr-EDTA in young adult and aged healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 950–958, 2007.

VAN HOEK, I. et al. Plasma Clearance of Exogenous Creatinine, Exo-Iohexol, and Endo-Iohexol in Hyperthyroid Cats before and after Treatment with Radioiodine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 879–885, 2008.

VAN HOEK, I. M. et al. Comparison of plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, and endo-iohexol over a range of glomerular filtration rates expected in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 12, p. 1028–1030, 2009.

VELDINK, H. et al. Effects of chronic SDMA infusion on glomerular filtration rate, blood pressure, myocardial function and renal histology in C57BL6/J mice. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 6, p. 1434–1439, 2013.

VON HENDY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 156–165, 2011.

WANNER, C. et al. L-Arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation. **Kidney International**, v. 61, n. 4, p. 1423–1432, 2002.

WATSON, A. D. J. et al. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: Comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 1, p. 22–33, 2002.

WEI, H. et al. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. **Cell Cycle**, v. 13, n. 1, p. 32–41, 2014.

WEN, J. G. et al. Obstructive nephropathy: An update of the experimental research. **Urological Research**, v. 27, n. 1, p. 29–39, 1999.

WESTROPP, J.; BUFFINGTON, T. C. A.; CHEW, D. Feline Lower Urinary Tract Diseases. In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. **Veterinary Internal Medicine**. 6. ed. St. Louis: Elsevier, 2005. p. 1828–2850.

WESTROPP, J. L.; BUFFINGTON, C. A. T. Feline Idiopathic Cystitis. In: LITTLE, S.E. **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. Ottawa: Elsevier, 2016. v. 7p. 518–525.

WILLIAMS, T. L. et al. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 863–869, 2010.

YERRAMILI, M. et al. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 961–993, 2016.

ZATZ, R.; BAYLIS, C. Chronic Nitric Oxide Inhibition Model Six Years On. **Hypertension**, v. 32, n. 6, p. 958–964, 1998.

## **NORMAS DA REVISTA**

Trabalho a ser enviado para a revista Journal of Feline Medicine and Surgery

As normas para publicação encontram-se no endereço eletrônico:

<https://us.sagepub.com/en-us/sam/journal/journal-feline-medicine-and-surgery#submission-guidelines>