

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

GISELE FABRÍCIA MARTINS DOS REIS

**Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos
assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica**

Araçatuba

2019

GISELE FABRÍCIA MARTINS DOS REIS

Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

Orientador: Profa. Dra. Maria Cecília Rui Luvizotto.

Coorientador: Prof. Dr. Heitor Flávio Ferrari.

**Araçatuba
2019**

R375m Reis, Gisele Fabricia Martins dos
 Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos
 assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica /
 Gisele Fabricia Martins dos Reis. – Araçatuba, 2019
 71 f.

 Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
 Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
 Orientadora: Maria Cecília Rui Luvizotto
 Coorientador: Heitor Flávio Ferrari

 1. Gatos domésticos. 2. Insuficiência renal crônica. 3.
 Marcadores bioquímicos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

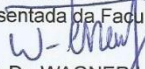
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

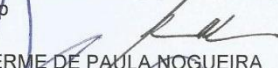
Título: Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica

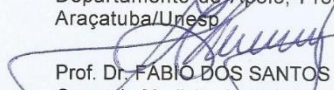
AUTORA: GISELE FABRICIA MARTINS DOS REIS
ORIENTADORA: MARIA CECILIA RUI LUVIZOTTO
COORDENADOR: HEITOR FLÁVIO FERRARI

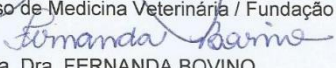
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:


Prof. Dra. MARIA CECILIA RUI LUVIZOTTO
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Prof. Dr. GUILHERME DE PAULA NOGUEIRA
Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Prof. Dr. FÁBIO DOS SANTOS NOGUEIRA
Curso de Medicina Veterinária / Fundação Educacional de Andradina


Prof. Dra. FERNANDA BOVINO
Curso de Medicina Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias de Andradina/FEA

Araçatuba, 30 de julho de 2019.

À minha mãe, Maria Aparecida Martins dos Reis,
exemplo de caráter e coragem, sempre fiel aos
seus princípios. Gratidão eterna!

AGRADECIMENTOS

À Nossa Senhora Aparecida por iluminar meu caminho e guiar minhas atitudes em todos os momentos da minha vida.

Ao meu pai Reis e minha mãe Cidinha (*In memoriam*), responsáveis por ensinarem que os sonhos são possíveis de serem concretizados.

À minha irmã Giliane a minha sobrinha Heloisa pela oportunidade em descobrir um novo sentido do que é ser uma família.

À professora Dra. Maria Cecília pela atitude corajosa em aceitar à minha orientação, uma amiga prestativa e paciente, mesmo quando todos os caminhos me forçavam a desviar do meu destino final.

Ao professor Dr. Heitor Flávio Ferrari, que por meio de um reencontro abençoado, foi capaz de modificar minha vida profissional de forma inesperada e eterna.

À minha amiga Analy pela confiança em se dispor, possibilitando abertura de novos caminhos e portas, contribuindo de forma direta na minha vida acadêmica e carreira profissional.

Às minha amigas Bianca e Fernanda Romão pelas risadas e incentivo ao longo destes anos.

Ao meu amigo Antônio, gratidão por me ensinar a “metodologia” de como levar a vida mais leve.

À Coordenação e aos funcionários do Curso de Pós-graduação em Ciência Animal, da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Araçatuba, pelo suporte e apoio.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Araçatuba.

À Fundação Educacional de Andradina e a Sociedade Cultural e Educacional de Garça pela compreensão durante meus afastamentos para execução deste trabalho.

Aos funcionários da clínica veterinária “Star Dog” e da “Toca dos gatos” pela disponibilidade e confiança, garantindo a consolidação desta pesquisa.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, na construção deste sonho, meus sinceros agradecimentos.

“Não venci todas as vezes que lutei, mas perdi todas as vezes que deixei de lutar”. (Cecília Meirelles)

REIS, G. F. M. **Mensuração da dimetilarginina simétrica em gatos assintomáticos e sintomáticos para doença renal crônica.** 2019. 71 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o comportamento dos biomarcadores renais dimetilarginina simétrica (SDMA), creatinina sérica (CRs) e a relação proteína:creatinina urinária (UPC) em gatos aparentemente saudáveis (n: 20) e gatos portadores de doença renal crônica (n:10). No grupo de gatos com doença renal crônica (DRC) os valores médios de SDMA, CRs e UPC foram $20,4 \pm 3,1$ $\mu\text{g/dL}$, $2,4 \pm 0,7$ mg/dl e $0,6 \pm 0,23$, respectivamente. Para o grupo aparentemente saudável a SDMA, CRs e UPC obtidos foram $9,8 \pm 1,8$ $\mu\text{g/dL}$, $0,9 \pm 0,4$ mg/dl e $0,28 \pm 0,08$. Para o grupo positivo para DRC, o coeficiente de correlação entre a SDMA e CRs foi $r = 0,52$, indicando ser correlação moderada entre estes marcadores renais. Pelo exposto conclui-se que os gatos sintomáticos para DRC necessitam serem subestadiados pelos critérios da IRIS (2017) (UPC, CRs, PAS e SDMA) e execução de medidas de renoproteção como tentativa de controle da progressão da DRC presente. Para os gatos aparentemente saudáveis o comportamento da SDMA deu-se dentro da normalidade para a espécie, com um valor de UPC limítrofe, sugerindo monitoramento e acompanhamento trimestral ou semestral, conforme avaliação clínica.

Palavras-chave: Gatos domésticos. Insuficiência renal crônica. Marcadores bioquímicos.

REIS, G. F. M. **Assessment of symmetric dimethylarginine in apparently healthy feline and Chronic Kidney Disease**. 2019. 71 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the behavior of the renal biomarkers dimethylarginine symmetric (SDMA), serum creatinine (CRs) and protein: urinary creatinine ratio (UPC) in apparently healthy cats (n: 20) and cats with chronic kidney disease (10). In the group of cats with chronic kidney disease (CKD) the mean values of SDMA, CRs and UPC were $20,4 \pm 3,1 \mu\text{g} / \text{dL}$, $2,4 \pm 0,7 \text{ mg} / \text{dl}$ and $0,6 \pm 0,23$, respectively. In the apparently healthy group the SDMA, CRs and UPC obtained were $9,8 \pm 1,8 \mu\text{g} / \text{dL}$, $0,9 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$ and $0,28 \pm 0,08$. In the group of cats with chronic kidney disease the correlation of SDMA and CRs was $r = 0.52$, indicating a moderate correlation between these renal biomarkers. Based on those findings concluded that cats with CKD require a detailed diagnosis by IRIS (2017) (UPC, CRs, PAS and SDMA) to perform kidney protection and attempt to control the progression of CKD. For apparently healthy cats, the behavior of SDMA was the normal range for the species, with a borderline UPC value, suggesting monitoring and quarterly or semi-annual follow-up, according to clinical evaluation.

Keywords: Cat. Renal. Biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação gráfica das estruturas renais ao corte longitudinal.20

Figura 2 - Sistema de filtração glomerular, demonstrando o córtex e a medular renal. No glomérulo é possível visualizar a arteríola aferente adentrando a cápsula de Bowman, ramificando-se, originando o tufo glomerular.....21

Figura 3 - Sistema de filtração glomerular. Representação das paredes dos capilares fenestrados, atuantes como filtros verdadeiros. A barreira de filtração da parede capilar composta parte interna (endotélio fenestrado), camada média (membrana basal glomerular) e sua parte mais externa (podócitos).....22

Figura 4 - Principais regulações hídricas, eletrolíticas e ácido-base mantidas pelo néfron.....24

Figura 5 - Imagem post morte de um rim felino, raça persa, macho, de cinco anos, portador de doença policística.....28

Figura 6 - Mecanismos patogênicos propostos envolvidos no início e progressão da doença renal crônica felina. A fase inicial condensa os fatores desencadeantes nas lesões renais, gerando as consequências estruturais e funcionais ao sistema renal. As perdas renais associadas acrescidas da má adaptação do sistema agravam a lesão renal e a perda de néfrons (sequelas).....29

Figura 7 – Urina recém coletada por cistocentese em felino portador de doença renal crônica.....33

Figura 8 – Paciente felino nefropata crônico, com grave perda de peso corporal, atrofia muscular, prostração e desidratação.....34

Figura 9 – Paciente felino portador de DRC evidenciando fraqueza muscular e dificuldade de sustentação de cabeça e pescoço.....37

Figura 10- Diagrama representando a produção e a degradação da ADMA e SDMA42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Modificações na filtração glomerular induzidas por substâncias liberada locais ou sistêmicas.....	25
Tabela 2- Exames laboratoriais complementares para diagnóstico da doença renal crônica felina.....	32
Tabela 3 - Aspectos clínicos da doença renal crônica felina.....	33
Tabela 4 - Estadiamento da doença renal crônica felina de acordo com a concentração de creatinina sérica.....	35
Tabela 5 - Subestadiamento da proteinúria na doença renal crônica felina pela relação proteína:creatinina urinária.....	38
Tabela 6 - Subestadiamento IRIS para pressão arterial sistólica em felinos, avaliando o risco de lesões futuras em órgãos alvos.....	39
Tabela 7 - Valores médios e desvio padrão do eritrograma, bioquímica sérica, urinária e pressão arterial de felinos sintomáticos para doença renal crônica (DRC) n=20 e assintomáticos n=10.....	55

LISTA DE SIGLAS

ADMA	Dimetilarginina assimétrica
ADH	Hormônio antidiurético
ALT	Alanina aminotransferase
ANGIO I	Angiotensina I
ANGIO II	Angiotensina II
CRs	Creatinina sérica
DDAH	Dimetilarginina dimetilaminohidrolase
DRC	Doença renal crônica
DTUIF	Doença do trato urinário inferior
ECA	Enzima conversora de Angiotensina
FA	Fosfatase alcalina
FELV	Vírus da leucemia felina
FG	Filtração glomerular
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
FNA	Fator natriurético atrial
GGT	Gama glutamiltransferase
GU	Gravidade urinária
GUh	Gravidade urinária humano
H ₂	Histamina
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IRIS	Sociedade Internacional de Interesse Renal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
H ⁺	Íons hidrogênio
ONG	Organização não governamental
PAS	Pressão arterial sistêmica
PIF	Peritonite infecciosa felina
PTH	Paratormônio
SDMA	Dimetilarginina simétrica
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
UPC	Relação proteína:creatinina urinária

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grau Celsius
cm	Centímetros
dL	Decilitros
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
h	Horas
Kg	Quilogramas
L	Litros
mEq	Miliequivalentes
mg	Miligramas
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol	Milimol
pH	Potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
µg	Microgramas
α	Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Aspectos anatômicos do sistema renal.....	19
2.2 Fisiologia renal.....	20
2.2.1. Contribuição renal para a homeostase.....	24
2.3 Doença renal crônica.....	26
2.3.1 Epidemiologia.....	27
2.3.2 Patogenia.....	28
2.3.3 Sinais clínicos.....	31
2.3.4 Estadiamento da DRC pela Sociedade Internacional de Interesse Renal.....	35
2.3.5 Consequências hematológicas.....	35
2.3.6 Bioquímica renal.....	36
2.3.7 Desequilíbrio ácido-base.....	37
2.3.8 Importância da urinálise.....	37
2.3.9 Complicações cardiovasculares.....	39
2.3.10 Hiperparatireoidismo secundário renal.....	39
2.4 Biomarcadores de lesão renal.....	40
2.5 Imagenologia.....	43
2.6 Tratamento conservador da doença renal crônica.....	43
2.6.1 Correções das anormalidades gastroentéricas.....	44
2.6.2 Modificações dietéticas.....	45
2.6.3 Controle da hipertensão arterial sistêmica.....	46
2.6.4 Manejo da anemia.....	47
2.6.5 Redução da hiperfosfatemia.....	47
3 OBJETIVO GERAL.....	49
3.1 Objetivos específicos.....	49
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	50
4.1 Seleção dos animais.....	50
4.1.1 Grupo aparentemente saudável para doença renal crônica.....	50
4.1.2 Grupo sintomático para doença renal crônica.....	51
4.2 Mensuração da pressão arterial não invasiva.....	51

4.3 Análise sanguínea e urinária.....	51
4.4 Testes rápidos para os vírus da leucemia felina e imunodeficiência felina.....	53
4.5 Análise estatística.....	53
5 RESULTADOS.....	54
6 DISCUSSÃO.....	56
7 CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	61
APÊNDICES.....	69
ANEXOS.....	70

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC), uma condição clínica frequente em medicina de pequenos animais, é caracterizada por redução ou perda da taxa de filtração glomerular (TFG), que acomete um ou ambos os rins, presente por no mínimo 90 dias. Acredita-se que a DRC esteja entre as principais causas de morbidade na espécie felina, alcançando índices de mortalidade de 4% em gatos entre 1 a 5 anos e 17% em animais acima de 11 anos (BROWN et al., 2016; SPARKERS et al., 2016).

Embora irreversível, a evolução da progressão da doença é imprevisível, assim, atribui-se ao reconhecimento precoce da DRC a possibilidade de iniciarem medidas de renoproteção, abrandando a síndrome associada as modificações na TFG, possibilitando um manejo clínico, terapêutico e nutricional adequado, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico destes pacientes.

O estadiamento clínico proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal - IRIS (2017) normatiza os níveis séricos de creatinina (CRs), a magnitude da proteinúria (expressa pela relação proteína: creatinina urinária – UPC) e a mensuração da pressão arterial sistêmica (PAS). Por anos, a determinação da CRs e a gravidade urinária foram os principais marcadores de DRC (FINCH, SYME, ELLIOT, 2018; SPARKERS, et al., 2016). Entretanto, são tardios, pois, a exemplo da CRs, seu valor será percebido quando houver uma queda aproximada em 75% TFG, uma insensibilidade importante para um teste diagnóstico (HALL et al., 2014; NABITY, 2018).

Os biomarcadores endógenos são substâncias mensuráveis em amostras como plasma, soro, urina, conhecidos como indicadores funcionais sistêmicos, além de auxiliar a monitorar as respostas farmacológicas durante as intervenções terapêuticas propostas (RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS, 2016). O desafio atual, direciona-se na investigação antecipada das lesões renais, por meio de testes mais sensíveis, tendo na dimetilarginina simétrica (SDMA), resultados positivos e satisfatórios em medicina veterinária (BRAFF et al., 2014; HALL et al., 2014). A SDMA é uma apresentação metilada da arginina, originária após proteólise enzimática no interior de células nucleadas, lançada na circulação sanguínea, para posterior excreção renal, diretamente correlacionada à TFG, sem sofrer as interferências extrarrenais, como ocorre a CRs (BURESOVA et al., 2019).

Assim, constitui objetivo desta pesquisa avaliar experimentalmente o comportamento do biomarcador renal (SDMA) em gatos aparentemente saudáveis e com doença renal crônica.

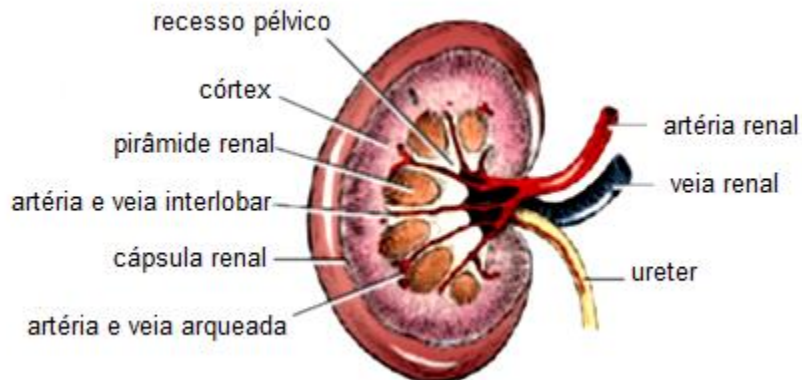
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos anatômicos do sistema renal

Os rins felinos estão localizados no espaço retroperitoneal, caudomedial a porção cranial esplênica, laterais a aorta, com aspecto semelhante a “grãos de feijão”. Ambos os rins estão posicionados caudais as vértebras lombares, ficando o rim direito próximo as vértebras lombares L1 - L4 e o rim esquerdo entre as vértebras lombares L2 – L5, o que pode contribuir na sua localização durante a palpação abdominal (KOGIKA, WAKI, MARTORELLI, 2015). Em média, o comprimento renal felino oscila entre 3,0 a 4,3 cm, com discretas variações em um mesmo indivíduo, influenciados pelo gênero e estado reprodutivo do paciente: fêmeas terão rins menores que os machos, enquanto animais castrados apresentarão rins maiores que animais inteiros (DEBRUYN et al., 2012; DEBRUYN et al., 2013).

Na face côncava de cada rim, encontra-se hilo renal, por onde emergem a artéria e a veia renal, os vasos linfáticos, os plexos nervosos e o ureter, que após se expandir e deixar o seio renal, originará a pelve renal. O rim está envolto por uma membrana fibroelástica fina e brilhante, chamada cápsula renal, que permanece aderida à pelve e aos vasos sanguíneos, na região do hilo renal (VERLANDER, 2007). Quando realizado o corte em seu eixo maior, há uma distinção macroscópica do parênquima renal, com uma porção mais externa, a camada cortical, e uma porção interna, denominada camada medular. Estão descritas uma espessura renal cortical média de $0,82 \pm 0,14$ cm e medular de $0,59 \pm 0,06$ cm em felinos saudáveis (DEBRUYN et al., 2012). Na região medular, localizam-se as projeções piramidais, cujas bases se direcionam para o córtex renal, enquanto seus ápices se dirigem ao hilo, projetando-se na pelve renal (Figura1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Figura 1 - Representação gráfica das estruturas renais ao corte longitudinal.



Fonte: adaptado de EVANS; DELAHUNTA, 2010.

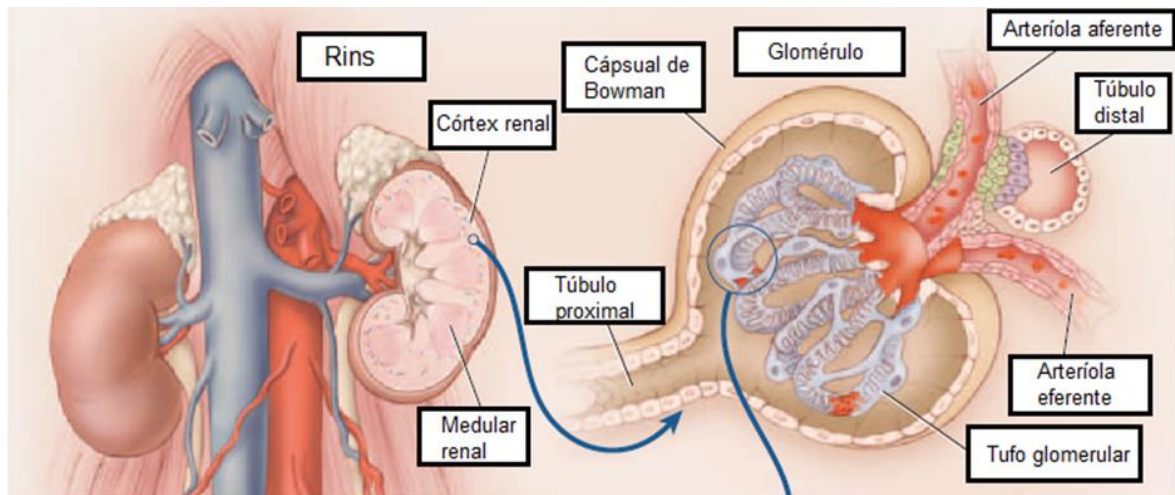
Da aorta se origina o segmento que compõe a artéria renal, em ambos os rins, que após percorrer a região do hilo renal, formam as artérias interlobares, localizadas entre as pirâmides renais. Na base das pirâmides renais, as interlobares originam as artérias arciformes, responsáveis pela origem da arteríola aferente, cuja função é a irrigação dos capilares glomerulares. Após se agruparem, os capilares glomerulares formarão as arteríolas eferentes, em néfrons corticais, ou arteríolas retas, em néfrons justamedulares, responsáveis pela oxigenação, nutrição e remoção de metabólitos orgânicos da cortical renal. O sangue dos vasos retos, já filtrado pelo glomérulo, fornece nutrientes e oxigênio a medular renal (EVANS; DELAHUNTA, 2010).

2.2 Fisiologia renal

A unidade funcional do rim é o néfron, que é composto pelos seguintes elementos: o corpúsculo renal, representado pelo glomérulo e pela cápsula de Bowman; o túbulo contorcido proximal; a alça de Henle; o túbulo contorcido distal e ducto coletor. O glomérulo é porção do néfron responsável pela produção do ultrafiltrado a partir do plasma, composto por uma rede de capilares especializados (tufo glomerular), nutridos pela arteríola aferente e drenados pela arteríola eferente (Figura 2). Esta malha de capilares projeta-se para dentro de uma câmara protegida pela cápsula de Bowman, que se comunica diretamente com o túbulo contorcido proximal. O espaço entre o

glomérulo e a cápsula de Bowman é conhecido por espaço de Bowman (VERLANDER, 2007).

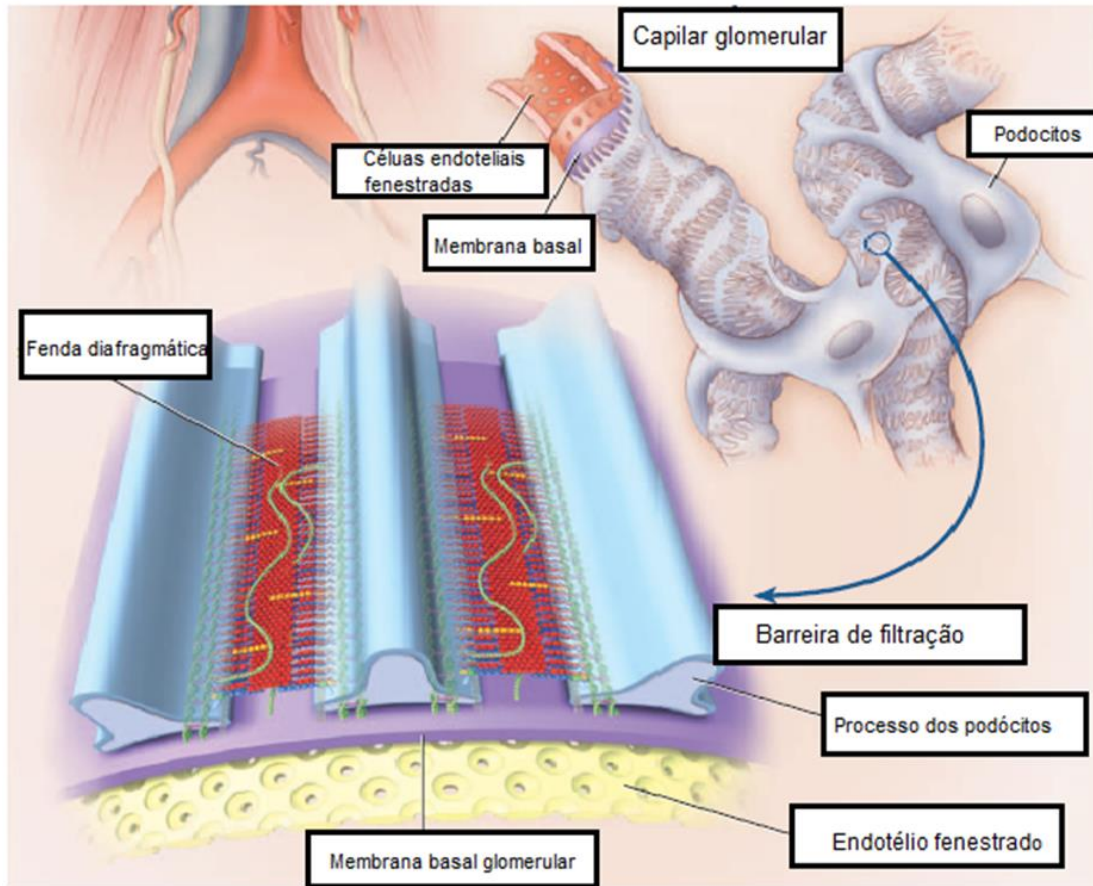
Figura 2 - Sistema de filtração glomerular, demonstrando o córtex e a medular renal. No glomérulo é possível visualizar a arteríola aferente adentrando a cápsula de Bowman, ramificando-se, originando o tufo glomerular.



Fonte: adaptado de Tryggvason; Patrakka; Wartiovaara, 2006.

A parede dos capilares glomerulares subdividem-se em três camadas: a sua porção mais interna, que é uma continuação do endotélio da arteríola aferente, conhecido por lâmina fenestrada; sua camada intermediária, constituída por uma membrana basal contínua, e sua camada mais externa, composta por células epiteliais originando o folheto visceral da cápsula de Bowman (RIELLA, 2010). Esta disposição de camadas estruturais dos capilares glomerulares constitui a barreira de filtração glomerular, viabilizando a passagem seletiva de água e pequenos solutos, preferencialmente, moléculas com carga iônica positiva, como decorrência da negatividade da barreira glomerular (Figura 3) (TRYGGVASON; PATRAKKA; WARTIOVAARA, 2006).

Figura 3 - Sistema de filtração glomerular. Representação das paredes dos capilares fenestrados, atuantes como filtros verdadeiros. A barreira de filtração da parede capilar composta parte interna (endotélio fenestrado), camada média (membrana basal glomerular) e sua parte mais externa (podócitos).



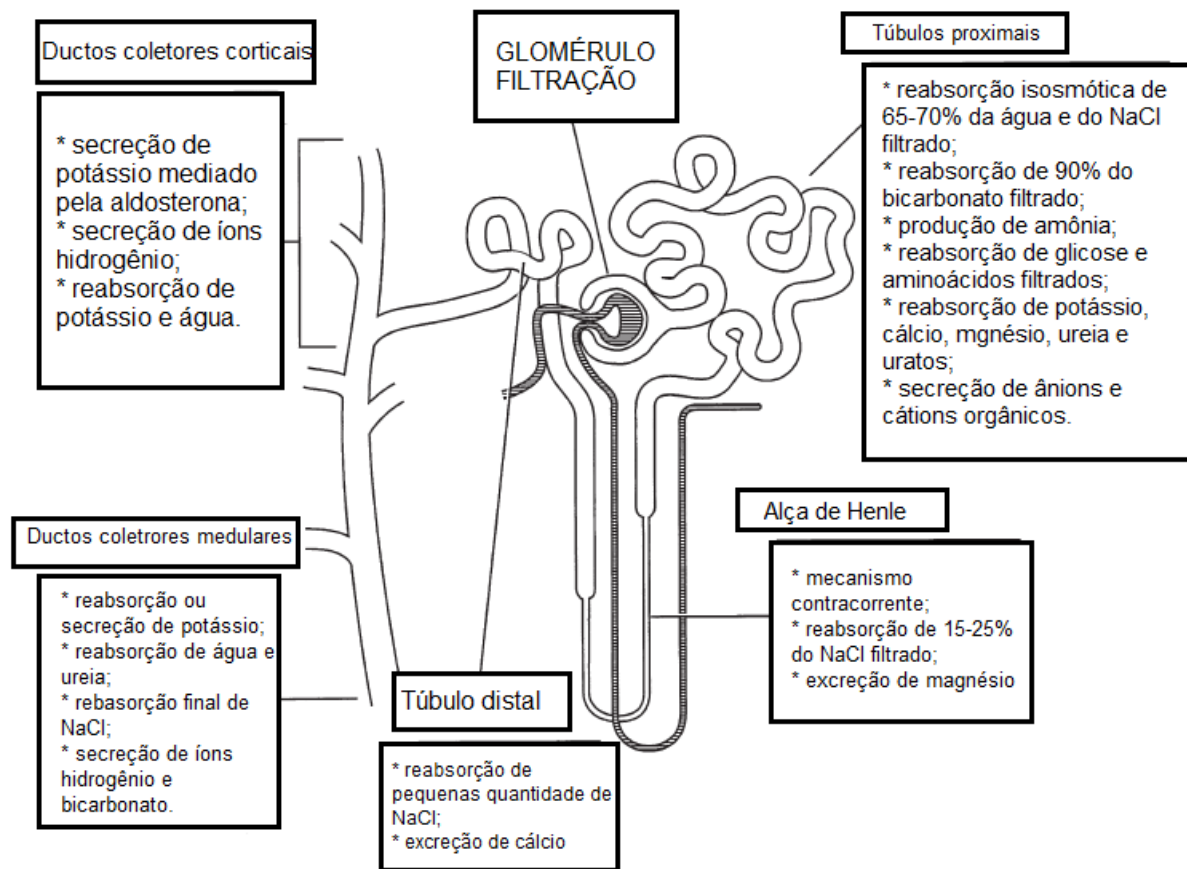
Fonte: adaptado de Tryggvason; Patrakka; Wartiovaara, 2006.

O túbulo contorcido proximal realiza reabsorção isosmótica de dois terços do ultrafiltrado, pela via de transporte ativo de sódio. Tanto o transporte transcelular quanto o paracelular são importantes no transporte de cloreto de sódio no túbulo proximal. Desta forma, qualquer desequilíbrio nesta localidade promoverá um desarranjo hidroeletrolítico importante aos pacientes. As células que compõem o túbulo contorcido proximal possuem um sistema vacuololisossomal bem desenvolvido, capazes de reabsorver e degradar a albumina e proteínas de baixo peso molecular, a partir do filtrado glomerular. Este processo é seletivo em função da carga da molécula, do tamanho e da configuração da proteína. Além disto, o túbulo proximal é importante na formação de amônia e na secreção de íons de hidrogênio, atuantes na regulação ácido-base (RIELLA, 2010).

A alça de Henle contribui na etapa de concentração da urina, pois favorece um interstício medular hipertônico. As células do segmento delgado ascendente da alça de Henle diferem das existentes do segmento delgado descendente. A parte ascendente é praticamente impermeável a água, mas com permeabilidade ao sódio e ao cloro. Já o seu segmento descendente, possibilita permeabilidade passiva de água para o interstício hipertônico, sem a passagem de sódio e cloro. Nos túbulos distais e ductos coletores agem a aldosterona, responsável pela reabsorção de sódio e secreção de potássio, o hormônio antidiurético (ADH), responsável pela captação de água neste sistema e o fator natriurético atrial (FNA), inibidor de reabsorção de sódio (Figura 4) (VERLANDER, 2007).

O aparelho justaglomerular é uma estrutura importante do sistema renina-angiotensina (SRAA), composto pela porção terminal da arteríola aferente, da mácula densa, da região mesangial extraglomerular e a arteríola eferente, cuja ação é regular a excreção do sódio pelo organismo. Duas teorias são aceitas para compreensão do mecanismo de liberação de renina pelo aparelho justaglomerular: o primeiro relaciona-se a concentração de cloreto de sódio na mácula densa, ativando o sistema de co-transporte de cloreto pelos túbulos. A segunda teoria condiciona sua ação as modificações no volume da arteríola aferente, frente a diferentes agentes internos ou externos ao sistema renal. Importante ressaltar a contribuição simultânea das vias do sistema nervoso simpático para esta regulação (RIELLA,2010).

Figura 4 – Principais regulações hídricas, eletrolíticas e ácido-base mantidas pelo néfron.



Fonte: adaptado de DIBARTOLA, 2012.

2.2.1 Contribuição renal para a homeostase

Os rins recebem 25% do volume ejetado pelo ventrículo esquerdo, portanto, as ações renais dependem da manutenção do débito cardíaco. A função renal responsável por garantir o equilíbrio do organismo é a filtração sanguínea, mecanismo pelo qual excreta produtos originários de diferentes processos metabólicos, reabsorvendo substâncias necessárias, como proteínas de baixo peso molecular, água e eletrólitos. Logo, os rins estão diretamente relacionados a manutenção hídrica, eletrolítica e ácido-base dentro do organismo. Desse modo, a formação da urina se deve a filtração glomerular (FG) e ao trabalho do epitélio tubular em processos de reabsorção, filtração e secreção hídrica e eletrolítica. Ademais, por meio da produção dos hormônios eritropoietina e renina, os rins contribuem com a produção eritrocitária e a regulação da PAS, respectivamente (VERLANDER, 2007).

Continuamente há uma produção de ácidos não voláteis dentro do organismo, tais como, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido clorídrico. Estes elementos precisam ser balanceados pelo tamponamento parcial de bicarbonato. Os rins realizam a excreção destes ácidos e garantem a concentração normal de bicarbonato plasmático. A secreção de íons hidrogênio (H^+) ocorre por meio do transporte ativo secundário, realizado pela bomba de sódio-potássio ATPase, trocando íons sódio e potássio, contra um gradiente de concentração. Estes eventos ocorrem no lúmen dos túbulos proximais, também responsáveis pela reabsorção de bicarbonato. No túbulo distal acontece a reabsorção restante do bicarbonato filtrado. A secreção H^+ favorece a titulação de ânions tampões, principalmente fosfato e amônia, necessários futuramente, para a formação de novo bicarbonato ao sistema (ROUCH, 2010).

Os mecanismos regulatórios da FG são complexos, um somatório de eventos inter-relacionados para garantir uma produção constante e equilibrada do ultrafiltrado glomerular. Isto implica no bom funcionamento de autorregulação renal do fluxo sanguíneo, pela presença de terminações simpáticas presentes nas arteríolas aferentes e da permeabilidade da barreira de filtração no capilar glomerular. Além do que, a presença de substâncias vasoativas sistêmicas ou localmente sintetizadas pelas células glomerulares, afetam a capacidade de filtração glomerular, portanto, da formação do ultrafiltrado (Tabela 1) (RIELLA, 2010).

Tabela 1 - Modificações na filtração glomerular induzidas por substâncias liberadas locais ou sistêmicas.

Regulação da filtração glomerular	
Elevação	Redução
Angiotensina II	Ciclosporina
Hormônio antidiurético	Fator atrial natriurético
	Gentamicina
	Glicocorticoides

Fonte: adaptada de RIELLA, 2010.

Apesar das variações fisiológicas, a FG deve permanecer equilibrada e sustentada, tendo na manutenção da PAS, um dos principais fatores contribuintes para esta regulação. A PAS dependerá da natriurese e do SRAA, cuja interação objetiva elevar o volume intravascular, garantindo uma melhor perfusão renal. Uma diminuição na irrigação renal, estimula a liberação do hormônio renina pelas células

das arteríolas aferentes, responsável pela biotransformação do angiotensinogênio hepático em angiotensina I (Angio I). Por meio da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), produzida pelos pulmões, a Angio I se converterá na sua forma ativa, a angiotensina II (Angio II). A Angio II é um potente vasoconstrictor, contribuindo para elevação da PAS. Além disto, promove a reabsorção de sódio pelo túbulo proximal e ducto coletor, estimula a liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais e do ADH pela hipófise. A aldosterona, por sua vez, aumenta ainda mais a reabsorção de sódio nos ductos coletores, enquanto o ADH induz a captação de ureia e água. Nos átrios cardíacos há a produção do FNA, responsável pela natriurese nos túbulos distais, agindo de forma indireta no ducto coletor, inibindo a liberação da aldosterona e a ação do ADH (VERLANDER, 2007).

O metabolismo de cálcio e fósforo requer a interação do paratormônio (PTH) e do calcitriol com os rins, intestinos e ossos. Os rins são os sítios de conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-diidroxicolecalciferol (metabólito ativo de vitamina D, conhecido por calcitriol), utilizando a enzima 1α -hidroxilase (SCHAPPACHER-TIL et al., 2019; VERLANDER, 2010). A vitamina D, um hormônio secoesteroide, atuante na regulação e manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e de fósforo, aumentando a absorção intestinal, minimizando a perda renal e a reabsorção óssea. Além de terem baixo aproveitamento da vitamina D₂, o ergocalciferol, a síntese de vitamina D₃ em felinos não acontece pela interação do tegumento com os raios ultravioletas, o que obriga a sua suplementação dietética para esta espécie (PARKER, RUDINSKY, CHEW, 2017).

2.3. Doença renal crônica felina

A definição de doença renal crônica (DRC) relaciona-se a uma perda permanente na capacidade de FG, com evolução mínima de 90 dias, presente em um ou ambos os rins (FINCH; SYME; ELLIOT, 2018; JEPSON, 2016; PIYARUNGSRI; PUSOONTHORNTHUM, 2016). A incapacidade dos mecanismos compensatórios predispõe a perda das funções renais de excreção, de regulação e hormonais, acumulando no organismo solutos nitrogenados tóxicos, o desenvolvimento de distúrbios hídricos e eletrolíticos, desequilíbrio ácido-base e falhas hormonais, constituindo a síndrome urêmica relacionada a DRC (YERRAMILI et al., 2016).

2.3.1 Epidemiologia

Entende-se que o desenvolvimento da DRC pode acontecer em qualquer faixa etária, sem predisposição sexual. No entanto, estima-se ser a doença metabólica mais comum em gatos geriátricos, descrita como causa de óbito em 4% de gatos entre 1 a 5 anos e 17% em animais acima de 11 anos (BROWN, et al., 2016; WILLIAMS; ARCHER, 2016). Em média, salvo as diferenças entre as populações, a DRC está presente entre os 9 e 12 anos de idade em felinos (CLÉROUX et al., 2017). Portanto, animais com idade mais avançada e com histórico de doenças sistêmicas crônicas estão entre os mais vulneráveis (VAN DEN BROEK et al., 2018). Além disto, são considerados fatores de risco para DRC aspectos raciais (Persa, Abissínio, Siamês, Maine coon), os hábitos nutricionais, à exposição aos medicamentos nefrotóxicos e aos períodos de azotemia pré-renal (JEPSON, 2016).

Quanto à sua origem, a DRC pode ser congênita ou adquirida. A apresentação familiar mais comum é a doença renal policística, uma herança genética autossômica presente em raças como Persas e Himalaios, caracterizada pelo crescimento lento de múltiplos cistos renais, que após anos de preservação na FG, os animais acometidos desenvolvem declínio progressivo e irreversível na capacidade de manter as funções renais, com elevada taxa de mortalidade (Figura 5) (GUERRA et al., 2019).

Diferentes eventos adquiridos ao longo da vida do felino favorecem as modificações das funções renais, entre eles destacam-se a presença de agentes infecciosos, como vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FELV), a nefrite piogranomatosa associada a peritonite infecciosa felina (PIF); as endocrinopatias (diabetes mellitus e hipertireoidismo) e a cardiomiopatia hipertrófica felina (CONROY et al., 2019; COWGILL et al., 2016; JEPSON, 2016). Entre neoplasias renais primárias felinas descritas, o linfoma está entre os indutores de destruição da arquitetura renal, com velocidade de crescimento variável, capaz de provocar a redução abrupta na FG ou sua diminuição gradativa, o que pode favorecer os eventos de insuficiência renal aguda ou DRC, conforme a evolução da neoplasia (BURGESS; DE REGIS, 2019).

Figura 5 – Imagem *post mortem* de um rim felino, raça persa, macho, de cinco anos, portador de doença policística.



Fonte: Reis, G. F.M., 2018.

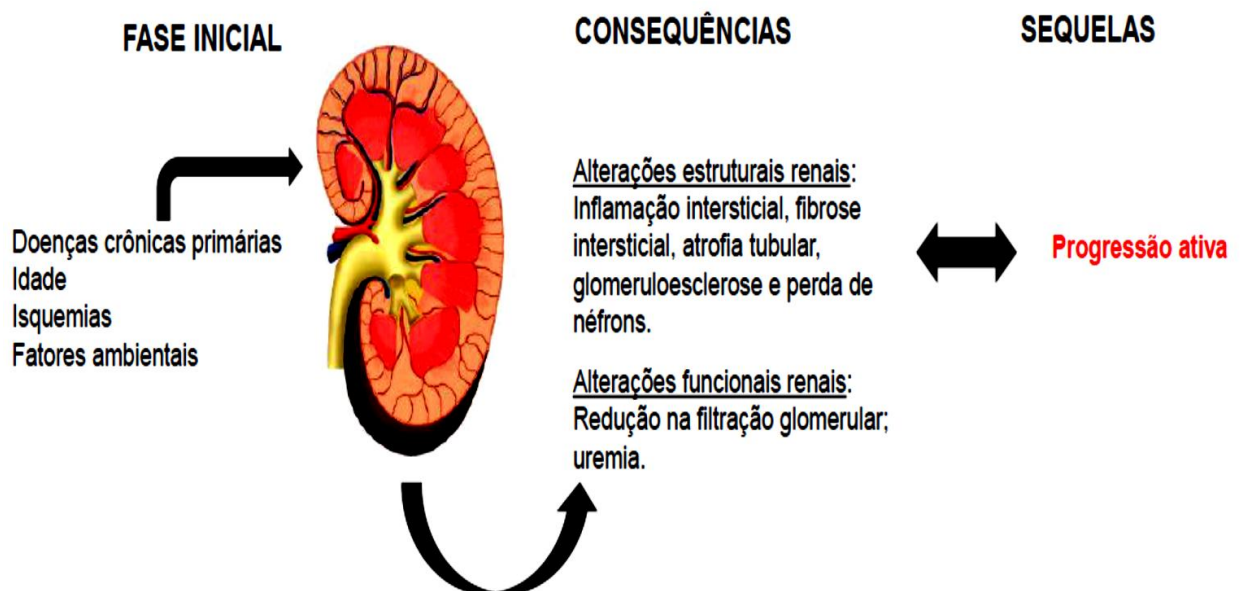
2.3.2 Patogenia

Os rins são órgãos portadores de reservas funcionais, com ações adaptativas às oscilações diárias da FG, no intuito de recuperar e manter a homeostasia do organismo. No entanto, perdas de massa renal superiores a 50% forçarão os néfrons remanescentes a desempenharem o limite da atividade compensatória e redução na capacidade funcional do sistema, o que resulta em diminuição parcial ou total da FG. Na ausência da capacidade renal de filtração efetiva, haverá o acúmulo de substâncias tóxicas no organismo, conhecido por uremia ou síndrome urêmica, um conjunto de sinais clínicos inespecíficos, mas com evidências importantes na deterioração multissistêmica dos pacientes portadores de DRC (FINCH, 2014; FINCH, SYME; ELLIOTT, 2018). Uma toxina urêmica é qualquer componente retido no organismo, em decorrência de perda das funções renais, como por exemplo, o paratormônio (PTH), creatinina, ureia, guanidina, oxalato, poliaminas, homocisteínas e indóis (RIELLA, 2010).

Os processos de reparação tecidual após lesões crônicas envolvem duas vias distintas: uma fase de regeneração, caracterizada pela substituição das células danificadas pelo mesmo tipo celular e a fase de cicatrização ou

fibrose, com substituição do tecido danificado pelo tecido conjuntivo (MORAIS et al., 2018). Sabe-se que a DRC apresenta um curso progressivo, descrito por uma fase da instalação da lesão renal, com grande perda de néfrons na fase inicial. A partir daqui, uma cascata de eventos presentes nos animais adoecidos, podem autoperpetuar as lesões renais, o que configura a progressão intrínseca da DRC, como demonstrado na figura 6 (BROWN, et al., 2016).

Figura 6 - Mecanismos patogênicos propostos envolvidos no início e progressão da doença renal crônica felina. A fase inicial condensa os fatores desencadeantes nas lesões renais, gerando as consequências estruturais e funcionais ao sistema renal. As perdas renais associadas acrescidas da má adaptação do sistema agravam a lesão renal e a perda de néfrons (sequelas).



Fonte: adaptado de Brown et al., 2016.

Microscopicamente, as lesões primárias na DRC felina são tubulointersticiais, com discreta esclerose glomerular, possivelmente de origem secundária. São visualizados a presença de infiltrado inflamatório por mononucleares, degeneração e atrofia tubular, fibrose intersticial, mineralização da cápsula de Bowman e da membrana basal tubular e glomeruloesclerose. Macroscopicamente, os rins apresentam redução nos contornos e alteração de coloração (BROWN et al., 2016; MCLELAND et al., 2015).

A pressão efetiva para ultrafiltração glomerular é governada pela pressão oncótica e hidrostática existentes entre os capilares glomerulares e a cápsula de Bowman. Na presença de perda da massa renal, os mecanismos compensatórios locais serão ativados como forma de recuperação e manutenção na capacidade de filtração dos glomérulos sobreviventes. Entre eles, destaca-se o aumento na capacidade de filtração dos néfrons remanescentes, evento conhecido por hiperfiltração glomerular. De início, esta resposta tende a ser positiva, entretanto, na cronicidade do tempo, uma condição de hiperfiltração associada a hipertensão glomerular, induzirá glomeruloesclerose e perda progressiva de néfrons (FINCH, 2014).

Diferentes métodos foram utilizados para determinar a TFG em felinos, com o plasma ou urina, para observação da depuração de marcadores injetáveis, em um determinado intervalo de tempo, calculado por quilo de peso corpóreo. No entanto, são procedimentos invasivos aos pacientes, demandando equipe especializada e tempo de execução longo (FINCH, 2014; FINCH, SYME, ELLIOTT, 2018; PRESSLER, 2015).

A hiperfiltração glomerular aumenta a movimentação de proteínas dos capilares para o espaço de Bowman e mesangio. A proteinúria e esclerose glomerular nos néfrons remanescentes acontecem secundários a hiperfiltração glomerular. As células tubulares elevam sua atividade de filtração, o que possibilita a passagem de moléculas de baixo peso molecular, como hormônios e fatores de crescimento, o que induz proliferação celular e depósito na matriz extracelular, presente em lesões tubulointersticiais. Isto aumentará a reabsorção das proteínas filtradas e substâncias vasoativas, capazes de agravarem as lesões locais. A isquemia presente em porções dos néfrons desencadeia danos glomerulares, mineralização renal e acúmulo de amônio local. Portanto, o grau de proteinúria está associada a intensidade da degeneração tubular, inflamação, fibrose e necrose das células epiteliais tubulares e, redução de parênquima normal. Todos estes eventos ocorrem independentes de qual for a causa primária da DRC (BROWN, et al., 2016; MCLELAND et al., 2015; MORAIS et al., 2018).

Em animais nefropatas crônicos há hipocalcemia associada a hiperfosfatemia, como consequência das “Lei das massas”: a quantidade de cálcio e fósforo que se equilibram juntos em uma solução é o produto

resultante da multiplicação da concentração de cálcio sérico pela concentração de fosfato sérico. Um organismo em hiperfosfatemia reduzirá sua concentração de cálcio ionizado sérico, resultando no surgimento de hipocalcemia. A hipocalcemia estimulará a ação das paratireoides na liberação do PTH, cuja ação será diminuir a absorção de fosfato tubular, ocasionado sua excreção, mas com remoção de cálcio ósseo, na tentativa de balancear estes dois minerais, gerando a osteodistrofia de origem renal (VERLANDER, 2007; SCHAPPACHER-TIL et al., 2019).

2.3.3 Sinais clínicos

As manifestações clínicas tendem a ser variadas, pois, as lesões renais podem surgir a partir de um foco, envolver somente um rim, até modificações difusas, com ampla destruição e perda de néfrons em ambos os rins (BROWN et al., 2016; POLZIN, 2011). Assim, os pacientes poderão ser acolhidos em diferentes graus da doença, ou seja, alguns serão diagnosticados durante uma avaliação clínica de rotina, na ausência de manifestações clínicas; outros demonstrarão sinais clínicos de moderada intensidade, enquanto uns já estarão em fases terminais da doença, com desidratação intensa e emaciação (PAEPE; DAMINET, 2013; SPARKERS et al., 2016). Por apresentar evolução crônica, nem todos os pacientes demonstram a fase inicial da doença (POLZIN, 2011).

O diagnóstico da DRC é a somatória de evidências clínicas, composto pelos testes de função renal, da avaliação hídrica e eletrolítica, do equilíbrio ácido-base, da urinálise, dos exames de imagem e dos achados histopatológicos (Tabela 2). Importante associar estas informações a resenha, o histórico clínico prévio e aos achados de exame físico obtidos no momento do diagnóstico (CONROY et al., 2019; POLZIN, 2011).

Tabela 2- Exames laboratoriais complementares para o diagnóstico da doença renal crônica felina.

Marcadores sanguíneos	Marcadores urinários	Imagenologia
Acidose metabólica	Diminuição da gravidade urinária	Modificação de tamanho e contorno renal
Elevação na concentração da ureia	Proteinúria	Alterações na densidade do parênquima renal
Elevação da concentração de creatinina sérica	Cilindrúria	Mineralização tecidual
Hiperfosfatemia	Cistinúria	
Hipercalemia ou hipocalemia	Alteração no pH urinário	
Hipoalbuminemia		

Fonte: adaptado de Polzin, 2011.

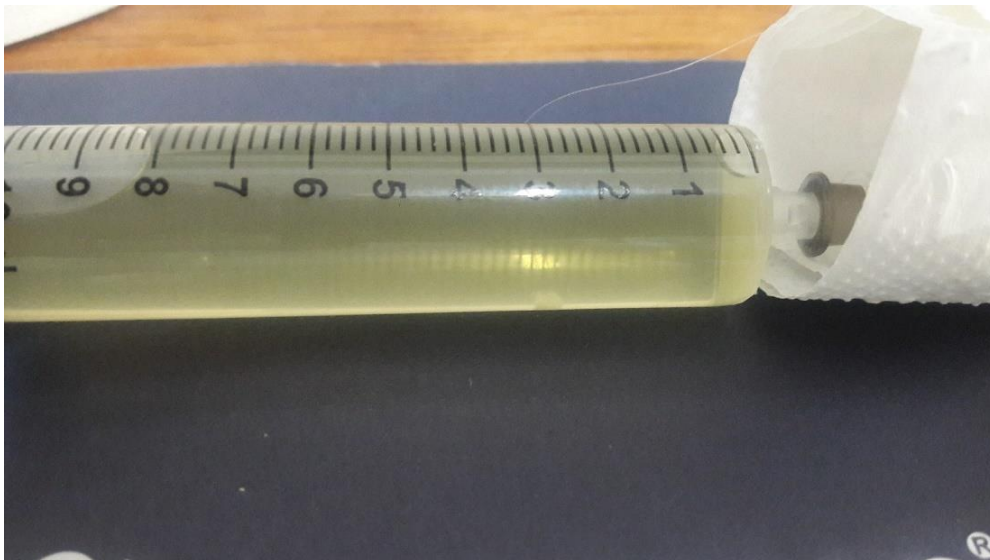
A maioria dos sinais clínicos são inespecíficos, tais como inapetência, perda de peso, letargia, halitose e vômito (Tabela 3). Uma das falhas iniciais presentes na DRC é a perda na capacidade de concentrar a urina, ou seja, o aumento na carga de solutos filtrados por néfron residual funcional, predispondo a diurese osmótica aos pacientes. Esta condição é prontamente identificada pelos tutores pela presença de uma urina mais clara (Figura 7) associada a poliúria com polidipsia compensatória (SPARKERS et al., 2016).

A desidratação se instala pela ingestão inadequada de água, associada a outras perdas hídricas, como poliúria. Ao exame físico, estes animais se apresentam com pobre condição corporal, pelame ressequido e quebradiço, palidez de mucosas aparentes, doença periodontal e aumento ou diminuição dos contornos renais (Figura 8). Em casos avançados terão osteodistrofia fibrosa renal, com possibilidade de mobilidade anormal e fraturas ósseas incompletas (PAEPE; DAMINET, 2013; POLZIN, 2011).

Tabela 3 - Aspectos clínicos da doença renal crônica felina.

Anemia arregenerativa
Apetite diminuído com mais de 3 meses de evolução
Azotemia
Diminuição do tamanho renal
Halitose urêmica
Osteodistrofia renal
Pelame ressequido e quebradiço
Perda de peso corporal por mais de 3 meses
Presença de poliúria e polidipsia por mais de três meses
Sinais clínicos discretos

Fonte: adaptado de Polzin, 2011.

Figura 7 - Urina recém coletada por cistocentese em felino portador de doença renal crônica.

Fonte: Reis, G.F.M., 2018.

Os mecanismos de perda de peso na DRC são multifatoriais, entre eles destacam-se a inflamação e má absorção intestinal, aumento no requerimento energético e diminuição do apetite. Em felinos, a anorexia de origem renal reduz a expectativa de vida pelas complicações sistêmicas presentes e pela

procura por eutanásia por parte dos tutores (FREEMAN et al., 2016). Estes autores observaram uma redução em 8,9% do peso corporal 12 meses após o diagnóstico, sendo que animais com peso abaixo de 4,2 kg no momento do diagnóstico tiveram uma sobrevida menor.

Figura 8 – Paciente felino nefropata crônico, com grave perda de peso corporal, atrofia muscular, prostração e desidratação.



Fonte: REIS, G.F.M., 2019

A condição de anorexia é agravada pela elevação dos compostos nitrogenados sanguíneos, que além de reduzirem o apetite e a absorção de alimentos, são responsáveis pela náusea, êmese, hemorragias gastroentéricas, halitose e estomatites difusas (POLZIN 2011; TOLBERT et al., 2017). Em felinos, a constipação costuma ser observada em estágios mais avançados da doença renal, pois, a presença de desidratação crônica estimula a reabsorção de água pelo cólon, que agravada pela diminuição do peristaltismo intestinal, secundário a hipocalcemia, e a prescrição de quelantes de fósforo, contribuem para maior retenção fecal e obstrução intestinal (QUIMBY, 2016; SPARKERS et al., 2016).

O prognóstico do paciente condiciona-se à impossibilidade de manter a hidratação, a hipertensão arterial sistêmica refratária, a anemia grave e a azotemia progressiva (QUIMBY, 2016). Em 2019, Conroy et al. associaram um tempo de sobrevivência maior e melhor em pacientes com controle da

proteinúria, à prescrição de dietas renais e à manutenção dos níveis do fosfato sérico.

2.3.4 Estadiamento da DRC pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS).

Em 2017, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propôs um método de classificação clínica em estágios da DRC, tendo como base a mensuração de CRs (Tabela 4), PAS e magnitude da proteinúria, com o intuito de auxiliar os clínicos na melhor conduta diagnóstica e terapêutica (CLÉROUX et al., 2017). Ressalta-se que neste guia os valores de CRs devem ser avaliados em pacientes hidratados e em jejum, com o mínimo de duas mensurações, após a estabilização do animal. Desta forma, conforme o estadiamento do paciente, a IRIS propõe as medidas de renoproteção direcionada de forma individualizada (IRIS, 2017).

Tabela 4 - Estadiamento da doença renal crônica felina de acordo com a concentração de creatinina sérica.

Estágio	Creatinina sérica (mg/dL)	Condição clínica
Em risco	<1.6	Exposição a substâncias nefrotóxicas, a doenças infecciosas, raciais, animais idosos
1	<1.6	Não azotêmicos
2	1.6 – 2.8	Azotemia renal discreta
3	2.9 – 5.0	Azotemia renal moderada
4	>5.0	Risco de lesões sistêmicas e crises urêmicas

Fonte: adaptado IRIS, 2017.

2.3.5 Consequências hematológicas

A eritropoietina é um hormônio glicoproteico que regula a produção da medula óssea, onde os rins são os principais sítios de produção no organismo (RIELLA, 2010). Aproximadamente 30 a 65% dos animais desenvolvem anemia não regenerativa, em decorrência da redução na produção deste

hormônio, com importante perda de qualidade de vida e progressão da doença (SPARKERS et al., 2016).

Além disto, o acúmulo de toxinas urêmicas plasmáticas reduzem o tempo de vida eritrocitário e plaquetário, o que agrava o quadro anêmico e as hemorragias, principalmente gastroentéricas. Vale destacar que os quadros hemorrágicos são decorrentes de uma falha qualitativa plaquetária, secundária a uremia, evento indutor de anormalidades na adesão e agregação plaquetária, na diminuição na retração do coágulo e na produção de tromboxanos (POLZIN, 2011; SPARKERS et al., 2016).

Além da diminuição na produção de eritropoietina, a doença renal crônica promoverá inibição da absorção duodenal de ferro (deficiência absoluta) e a mobilização de ferro dos seus estoques (deficiência relativa) (CHIKAZAWA; DUNNING, 2016; PAEPE; DAMINET, 2013; QUIMBY, 2016).

2.3.6 Bioquímica renal

A azotemia de origem renal relaciona-se as elevações séricas nos níveis de ureia e creatinina, em decorrência de patologias renais intrínsecas (RIELLA, 2010). Comparada a ureia, a CRs é mais confiável, pois, sofrerá menor influência de fatores extrarenais, como pelo conteúdo proteico intestinal e/ou funcionalidade hepática, além de ser filtrada pelos glomérulos, sem reabsorção tubular (PAEPE; DAMINET, 2013). Entretanto, a CRs será influenciada pela massa muscular corporal, assim sendo, sua interpretação deve ser avaliada de forma cuidadosa em animais geriátricos que estão perdendo massa muscular ou em animais em DRC progressiva (RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS et al., 2016). A azotemia somente se instalará quando houver uma redução de 75% na FG (POLZIN, 2011; SPARKERS et al., 2016).

A depleção de potássio é um achado comum em gatos com DRC estágios 2 e 3 da IRIS, menos comum em fase 4, quando a intensa destruição tecidual renal reduzirá mais a FG, com maior retenção de potássio, manifestando hipercalemia (POLZIN, 2011). Os mecanismos pelos quais a hipocalemia é observada devem-se a inadequada absorção e intensa eliminação renal, a utilização de medicamentos anti-hipertensivos e a restrição de sódio na dieta (VERLANDER, 2007). A hipocalemia agrava a

progressão da DRC e favorece a presença de miopatia hipocalêmica, com intensa fraqueza muscular (Figura 9) (DIBARTOLA; WESTROPP, 2014).

FIGURA 9 – Paciente felino portador de DRC evidenciando fraqueza muscular e dificuldade de sustentação de cabeça e pescoço.



Fonte: REIS, G.F.M., 2018.

2.3.7 Desequilíbrio ácido-base

Polzin (2011) descreve a acidose metabólica em menos de 10% dos gatos com DRC em estágios 2 a 3 da IRIS, sendo mais importante em pacientes em crise urêmica. A acidose metabólica relaciona-se a queda no pH sanguíneo, a diminuição na concentração de bicarbonato, com íons cloretos normais ou diminuídos. A principal causa de acidose metabólica na DRC é a limitação renal em excretar amônia, pela deficiência do tampão bicarbonato, portanto, frequente em estágios avançados de DRC, existindo discreto controle na manutenção ácido-base em estágios mais iniciais da doença (RIELLA, 2010).

2.3.8 Importância da urinálise

As técnicas para obtenção da urina incluem a micção espontânea, a cateterização uretral ou cistocentese. O ideal é que a urina seja avaliada até

30 minutos após sua coleta, mas esta pode ser refrigerada por até 24h, sem alterar o pH e a gravidade urinária (GU) (CALLENS; BARTGES, 2015).

Recomenda-se que a leitura da GU seja feita em refratômetro com uma escala específica para a urina felina, porém, ela costuma ser mensurada na rotina em refratômetros ópticos manuais humanos, que podem superestimar os valores em felinos (PAEPPE, DAMINET, 2013). No entanto, estes autores afirmaram que este erro analítico não tem relevância clínica na melhor conduta a ser seguida. Como forma de abrandar prováveis vieses de interpretação, Reppas e Foster (2016) apresentaram uma equação para conversão dos valores de GU felina: $(0,846 \times GU_h) + 0,154$; onde, GU_h é o valor da leitura em refratômetros humanos. Boa parte dos gatos com DRC encontram-se em isostenúria, com o declínio na GU vinculado a progressão da doença (DIBARTOLA; WESTROPP, 2014; SPARKERS et al., 2016).

A urina não alterada deve conter poucos vestígios ou ausência de traços de proteína, em virtude da reabsorção no túbulo contorcido proximal. O sedimento urinário representa a investigação por processos inflamatórios, infecções, hemorragias, lesões tubulares, urolitíases e neoplasias, por meio da identificação de leucócitos, bactérias, eritrócitos, cristais e celularidades anormais (PIECH; WYCISLO, 2019).

A presença de proteinúria renal pode ser um indicador da taxa de progressão da DRC e de hipertensão glomerular. Uma proteinúria persistente sem sedimento urinário ativo pode ser indício de doença glomerular primária (QUIMBY, 2016). Para avaliação da proteinúria em animais com DRC, a IRIS 2017, recomenda a relação da proteína com a creatinina urinária (UPC) (Tabela 5), indicador rápido, barato e exequível no diagnóstico e monitoramento destes pacientes (GIRALDI et al., 2018).

Tabela 5 - Subestadiamento da proteinúria na doença renal crônica felina pela relação proteína:creatinina urinária.

Razão proteína:creatinina urinária	
Não proteinúrico	UPC < 0,2 (cães e gatos)
Borderline (limite proteinúria)	UPC 0,2 a 0,4 para gatos
Proteinúrico	UPC > 0,4 para gatos.

Fonte: adaptado de IRIS, 2017.

2.3.9 Complicações cardiovasculares

Ao contrário do que está descrito em humanos, espécie capaz de desenvolver a HAS primária ou essencial, os felinos hipertensos costumam ter alguma doença de base primária, indutora de elevações nos valores da PAS (DIBARTOLA; WESTROPP, 2014). De acordo com um estudo realizado por Bijsmans et al. (2015), 105/264 gatos eram hipertensos no momento do diagnóstico da DRC.

A HAS de origem renal está relacionada a isquemia renal, elevação da atividade do SRAA e do sistema nervoso simpático. Uma PAS não controlada induzirá lesões em “órgãos alvos”, como rins, coração e olhos, perceptíveis pelas anormalidades oftálmicas (descolamento de retina e hemorragias retinianas, além da presença de tortuosidades vasculares) e alterações cardiovasculares (hipertrofia arterial, sopros, ritmo de galope e hipertrofia do ventrículo esquerdo (PAEPE; DAMINET, 2013; SPARKERS et al., 2016;). Logo, a mensuração da PAS deve ser executada em todos os gatos com DRC (Tabela 6) e os testes de função renal devem ser solicitados em todos animais hipertensos (BIJSMANS et al., 2015; QUIMBY, 2016).

Tabela 6 - Subestadiamento IRIS para pressão arterial sistólica em felinos, avaliando o risco de lesões futuras em órgãos alvos.

Pressão arterial sistólica (mmHg)	Subestadiamento	Risco de lesões futuras em órgãos alvos.
<140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Pré hipertenso	Baixo
160 – 179	Hipertensão	Moderado
≥ 180	Hipertensão grave	Elevado

Fonte: adaptado de IRIS, 2017.

2.3.10 Hiperparatireoidismo secundário renal

Em estágios avançados de DRC felina pode ser observado o desenvolvimento de hiperparatireoidismo renal secundário, levando à diminuição da expectativa de vida nestes animais. A redução da FG induzirá hiperfosfatemia com hipocalcemia secundária, elevando a ação do PTH na

matriz de cálcio óssea, o que promoverá perda e remodelamento ósseo, caracterizando a osteodistrofia renal (DAMASIEWICZ; NICKOLAS, 2018; SCHAPPACHER-TILP et al., 2019).

2.4 Biomarcadores de lesão renal

O biomarcadores endógenos são substâncias mensuráveis e avaliadas como indicadores funcionais nos eventos fisiológicos e nos processos patológicos, além de auxiliar a monitorar as respostas farmacológicas durante as intervenções terapêuticas propostas (HALL et al., 2014; RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS, 2016). Um bom marcador de DRC deve ser rápido, não invasivo, possuir alta sensibilidade e especificidade para os tecidos do sistema renal, ser capaz de se correlacionar de forma positiva com os achados histopatológicos presentes na DRC e contribuir com o prognóstico do paciente (JEPSON et al., 2008; RYZS et al., 2017). Além disto, não poderá ser influenciado pela dieta, idade, pelo escore corporal, ser de baixo custo e de fácil execução (ERNST et al., 2018; GHYS et al., 2016).

Acredita-se que o método mais efetivo no reconhecimento de perda ou diminuição da TFG é sua mensuração direta por meio de marcadores específicos séricos, sendo necessárias técnicas invasivas para coletar as amostras sanguíneas múltiplas e seriadas, o que gera desconforto aos pacientes, consome tempo dos tutores e da equipe veterinária (FINCH, 2014; FINCH et al., 2018; RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS, 2016).

Historicamente, os biomarcadores renais estão direcionados aos testes de função renal, investigados no sangue dos animais, tais como a dosagem de creatinina e ureia (EL- KHOURY et al., 2016; HOKAMP; NABITY, 2016). Entretanto, os níveis de CRs somente serão reconhecidos quando há uma intensa perda da estrutura renal, o que faz com que os resultados deste exame sejam tardios e insuficientes para determinar a possibilidade de controle da lesão renal (NABITY, 2018; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Sendo assim, a busca por outros marcadores renais com maior sensibilidade e precocidade em prever a DRC foram testados (GHYS et al., 2016; HOKAMP; NABITY, 2016).

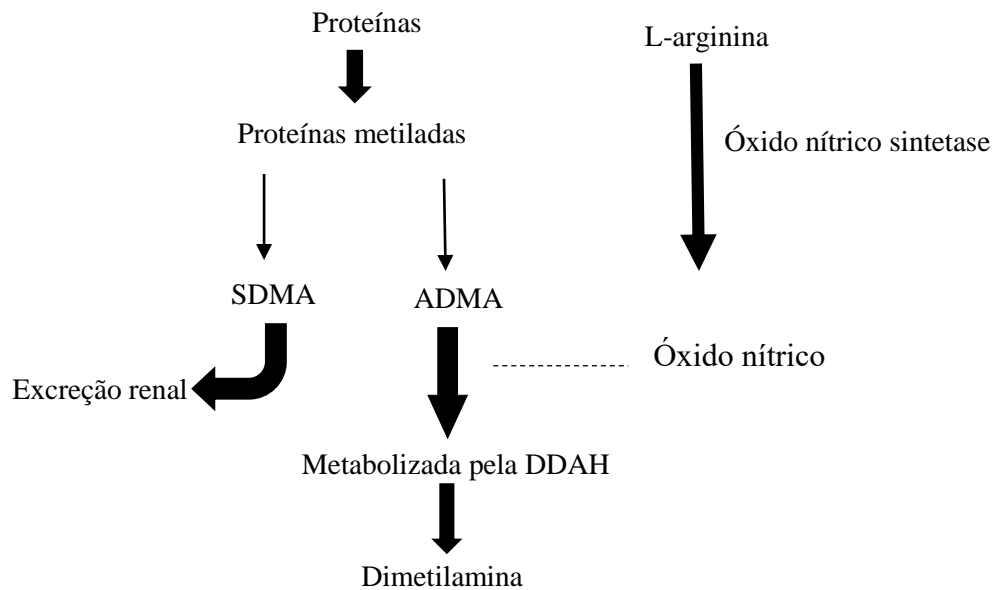
Entre os diferentes marcadores estudados, destaca-se a SDMA, um isômero estrutural da dimetilarginina assimétrica (ADMA), resultante do metabolismo proteico, originária a partir da metilação do aminoácido arginina, pela ação da enzima arginina metiltransferase (LANGHORN et al., 2018; RYSZ et al., 2017).

A elevação de ADMA está presente em pacientes com DRC, diretamente associada ao aumento da mortalidade e morbidade por eventos cardiovasculares. Inicialmente, a ADMA é degradada pela ação da enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH), com somente uma pequena porção realizando excreção renal. Desta forma, para ADMA, as elevações plasmáticas não serão influenciadas pela diminuição do “clearance” renal, e sim, por modificação na produção e ação da enzima DDAH. Por outro lado, a SDMA, um isômero intacto da ADMA, possui excreção exclusivamente renal, influenciado pela TFG (Figura 10) (JEPSON et al., 2008).

A SDMA possui tamanho semelhante a CRs, sem sofrer reabsorção pelos túbulos renais para reutilização. Evidências sugerem que a SDMA não sofrerá influência de fatores extrarenais, tais como composição da dieta, processos inflamatórios agudos, doenças hepáticas, cardiovasculares ou diabetes mellitus (RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS, 2016; RYSZ et al., 2017; SCHEPERS et al., 2014). Quando as concentrações séricas de SDMA estão elevadas, significa que houve uma redução na TFG, o risco de DRC e o acompanhamento de pacientes nefropatas (JEPSON et al., 2008; PALTRINIERI et al., 2017; RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS, 2016).

Uma característica importante na mensuração e interpretação da SDMA é que sua elevação sérica será percebida quando há uma redução em 40% na TFG, índice superior a CRs, que somente é marcada quando 75% da TFG estiver comprometida (RELFORD, ROBERTSON, CLEMENTS et al. 2016). Em medicina, a SDMA também foi associada aos processos inflamatórios, na patogenia da aterosclerose e em falhas nos mecanismos de defesa imunológico, contribuindo para avaliação do prognóstico de doenças cardiovasculares (MEIJERS et al., 2017; SCHEPERS et al., 2014).

Figura 10 - Diagrama representando a produção e a degradação da ADMA e SDMA.



Fonte: Adaptada de Jepson, et al.(2008).

O primeiro estudo em veterinária avaliando a SDMA foi conduzido por Jepson et al. (2008), que após avaliarem 69 gatos hipertensos e com DRC, observaram uma correlação positiva da SDMA com a CRs ($r = 0,74$; $p < 0,07$). Desde então, os estudos em felinos foram se intensificando (BRAFF et al., 2014; HALL et al., 2014; PALTRINIERI et al., 2017), e em 2015, a IRIS, definiu a SDMA como parte integrante para avaliação da função renal, complementar a CRs em jejum, em pacientes monitorados para DRC. Nos animais de companhia já está reconhecido o valor de SDMA para cães e gatos ($14\mu\text{g/dl}$) (HALL, et al., 2014).

Os estudos em medicina felina permanecem, tendo nos resultados apresentados por Langhorn et al. (2018) ausência de correlação entre SDMA e as disfunções endoteliais, avaliadas em animais com cardiomiopatia hipertrófica. Já para as endocrinopatias felinas, com potencial de predispor a DRC, em 17 animais com diabetes mellitus avaliados, estes mesmos autores observaram redução nos valores da SDMA, justificados pela provável condição de hiperfiltração inerente a doença e pelo baixo número na amostragem. Em animais hipertireoideos sob terapia com iodo radioativo, os

resultados são conflitantes. PETERSON et al. (2018) encontraram um resultado de 33,3% de sensibilidade e 97,7% de especificidade em prever a DRC mensurando SDMA antes e após o início da terapia com iodo radioativo. Já BURESOVA et al. (2019) demonstraram uma correlação baixa e insignificante ($r = - 0,22$) da SDMA com o teste de “clearance” de creatinina exógena, recomendando cautela na interpretação dos resultados da SDMA como preditivo de DRC em animais hipertireoideos.

2.5 Imagenologia

As técnicas de imagem do trato urinário superior poderão contribuir para observação da arquitetura renal, seus formatos e contornos, mas se limitarão a não fornecer dados relativos das funções renais. As radiografias abdominais demonstram rins pequenos e com formatos irregulares. Já a ultrassonografia possibilita evidenciar o aumento na ecogenicidade renal, com perdas da distinção cortico-medular (DEBRUYN et al., 2012; LAMB, DIRRIG, CORTELLINI, 2018).

2.6 Tratamento conservador na doença renal crônica felina

O tratamento conservador da DRC consiste em medidas terapêuticas para prevenção ou correção das complicações desenvolvidas com a redução na FG, manejar as comorbidades presentes e retardar a progressão da doença (DIBARTOLA; WESTROPP, 2014). A identificação e a correção das causas relacionadas ao desenvolvimento da DRC devem ser conduzidas, bem como a interrupção de qualquer medicamento sabidamente nefrotóxico, contribuem na resposta terapêutica (IRIS, 2017).

Nefropatas crônicos têm dificuldade em se manterem hidratados, a polidipsia compensatória previne a desidratação, mas a perda hídrica relacionada a poliúria, êmese, diarreia, e em alguns casos, febre, agravam a desidratação nestes animais. Isto pioram os sinais de anorexia, letargia, fraqueza, constipação e azotemia pré renal. A correção hídrica deve ser conduzida pela via intravenosa ou subcutânea, optando-se por soluções do tipo cristaloides, de acordo com a necessidade de cada paciente (POLZIN, 2011). Quimby (2016) desencoraja o uso da via subcutânea em animais

hipertensos, para evitar uma provável sobrecarga de sódio, associada a desidratação. Em um inquérito virtual realizado por Cooley et al. (2018) com 468 tutores de gatos com DRC, 399 (85,25%) confirmaram realizar fluidoterapia subcutânea, com orientação veterinária, procedimento descrito por ocasionar baixo estresse aos animais, com um limite de tolerância conforme o tempo de infusão e o tamanho da agulha utilizada.

A acidose metabólica normalmente é moderada, mas quando muito evidenciada, as concentrações de bicarbonato sérico estarão abaixo de 12mEq/L. Nesta situação, indica-se a terapia alcalinizante, inicialmente com a introdução da dieta renal e, em casos refratários, a associação de bicarbonato de sódio ou citrato de potássio (LANGSTON, 2017; POLZIN, 2011). O controle da acidose deve ser realizado por meio da hemogasometria, não recomendada a medida de pH urinário isolada como forma de acompanhamento clínico (SPARKERS et al., 2016).

A hipocalemia costuma ser associada à piora clínica do paciente e necessita ser revertida sempre que possível. As dietas renais felinas são suplementadas de potássio, mas para alguns animais, as quantidades presentes na composição da dieta são incapazes de reverter a sintomatologia. Assim, a suplementação oral com citrato de potássio deve ser associada, sendo uma via mais segura que sua reposição parenteral, opção prescrita para os casos emergenciais. Ao se optar pela reposição parenteral, utiliza-se cloreto de potássio, pela via intravenosa, evitando a via oral pela sua baixa palatabilidade (LANGSTON, 2017; SPARKERS et al., 2016).

2.6.1 Correções das anormalidades gastroentéricas

Para o controle da anorexia e das náuseas recomenda-se a redução da acidez gástrica com o uso de um bloqueador H₂, sendo a famotidina e a ranitidina os de eleição, além de bloqueador da bomba de prótons, como omeprazol. A atividade emética pode ser controlada com o uso de antieméticos como metoclopramida, os receptores antagonistas de serotonina (hidroclorato de ondansetrona) (DIBARTOLA; WESTROPP, 2014; SPARKERS et al., 2016).

Gould et al. (2018) relatam a segurança e a eficácia do uso de supressores de acidez gástrica em felinos com DRC, pelo uso dos

bloqueadores da bomba de prótons, sem agravar a progressão da doença. Entretanto, estes mesmo autores, alertam sobre a elevação nos níveis de sódio (3,12 mmol/L) em animais que receberam omeprazol como monoterapia por mais de 2 meses, independente do estágio da IRIS para DRC.

Concomitante ao controle de náuseas e vômitos, deve-se estimular o retorno alimentar, para reduzir o catabolismo proteico e melhorar a uremia, especialmente em pacientes em estágios mais avançados da DRC e naqueles que os tutores forem mais refratários a alimentação parenteral (FREEMAN et al., 2016; LAFLAMME; GUNN-MOORE, 2014).

A ciproheptadina trata-se de um anti-histamínico estimulador de apetite por inibir os receptores de serotonina no hipotálamo, mas necessita de 2 a 3 dias para começar sua ação. Os principais efeitos colaterais incluem excitação e sinais anticolinérgicos, como taquicardia. Mais recente, a mirtazapina, um antidepressivo tetracíclico, via oral ou transdérmica, mostrou-se mais eficiente em felinos, quando administrada em dias alternados, sem comprometer as funções renais ou hepáticas. A capromorelina, um análogo do hormônio do apetite grelina, não teve seu uso aprovado em felinos até o presente momento (QUIMBY, 2016; SMITH, 2019).

A constipação presente em felinos nefropatas pode ser corrigida pelo uso de fluidoterapia e a suplementação de potássio, antes da decisão de se realizar enema de alívio. Serão incluídas modificações dietéticas, como oferta de água à vontade e dietas renais, dando preferência ao uso de alimentação úmida, enriquecida com fibras solúveis (SMITH, 2019; ZANGHI; GERHEART, GARDNER, 2018). O uso de laxantes osmóticos deve ser indicado após a correção da hidratação, tendo boa ação em felinos o polietilenoglicol e a lactulose (BENJAMIN; DROBATZ, 2019).

2.6.2 Modificações dietéticas

Sabe-se que entre todas as intervenções terapêuticas, nenhuma consegue prorrogar a sobrevivência de nefropatas como as modificações dietéticas, sendo recomendada em gatos a partir do estágio 2 da IRIS. Possivelmente, os principais benefícios de uma alimentação equilibrada e específica são em decorrência da prevenção ou controle da uremia, o que possibilita uma qualidade de vida melhor aos pacientes (HALL et al., 2019;

SCHERK; LAFLAMME,2016). A mudança dietética deve ser realizada em ambiente domiciliar e de forma gradual, em torno de 7 a 10 dias de transição (LAFLAMME; GUNN-MOORE, 2014; SPARKERS et al.,2016).

O acompanhamento da eficácia da introdução da dieta renal deve ser monitorado pelo peso e escore corporal, concentração de albumina sérica, resultado do hemograma e pela resposta comportamental (POLZIN, 2011).

As dietas para nefropatas apresentam redução, mas não exclusão, dos níveis de sódio, com média de 0,2 a 0,3% nas dietas comerciais. As restrições de sódio terão ações limitadas para controle da HAS, e em felinos, aumentam a eliminação de potássio na urina e ativação do SRAA (SCHERK; LAFLAMME,2016).

2.6.3 Controle da hipertensão arterial sistêmica

Conforme mencionado, a HAS felina está interligada a alguma condição primária, portanto, seu controle se inicia com a identificação e correção das doenças de base, como as nefropatias e as endocrinopatias (TAYLOR et al., 2017).

O uso dos iECA, como o maleato de enalapril e o benazepril, atuam como fármacos renoprotetores pois reduzem a vasoconstrição na arteríola aferente renal, reduzem a hipertensão glomerular e a proteinúria, porém, apresentam um efeito discreto no controle da HAS; sendo o benazepril mais tolerados em felinos do que o maleato de enalapril (SENT et al., 2015; TAYLOR et al., 2017). Assim, o iECA fará um controle melhor da proteinúria (LAVALLEE et al.,2017), enquanto um bloqueador de canal de cálcio, como a amlodipina, mostrou-se mais efetivo no controle da HAS (BIJSMANS et al., 2015). O besilato de amlodipina atua como um vasodilatador arterial periférico, eficaz na redução em torno de 30-70 mmHg da PAS, com 60-100% de reposta como monoterapia, amenizando, inclusive, a magnitude da proteinúria (TAYLOR et al.,2017).

Recentemente, a utilização de um bloqueador seletivo de receptores do tipo 1 de angiotensina II, a temilsartana, foi capaz de inibir os efeitos pró hipertensivos e pró fibróticos aos sistemas cardiovasculares e renais, reduzindo a PAS em 23mmHg (COLEMAN et al., 2019) e em 24,6 mmHg

(GLAUS et al., 2019), após 14 dias de uso em felinos hipertensos, além de reduzir a hipertensão glomerular e a proteinúria, como monoterapia.

2.6.4 Manejo da anemia

A associação de agentes estimuladores eritrocitários, como a eritropoietina recombinante humana, favorece o ganho de peso, melhora o apetite, a condição do pelame e a socialização dos nefropatas. Devem ser iniciados quando o valor do hematócrito estiver abaixo de 22%. Recomenda-se a monitorização do hematócrito, para que ele se estabeleça entre 30 – 40%. Uma das principais limitações é a formação de anticorpos anti-eritropoietina, além de vômitos, convulsão, hipertensão, uveíte e hipersensibilidade no local de aplicação, e em casos mais graves, hipoplasia medular. Como alternativa, a darbapoiatina será indicada, pois haverá uma redução na dose e no intervalo de aplicação, tendo o triplo da ação da eritropoietina em felinos em DRC (POLZIN, 2011, SPARKERS et al., 2016).

A suplementação de ferro em felinos é importante em todos nefropatas que estiverem sob ação de eritropoietina recombinante, pela demanda associada a eritropoiese, sendo a aplicação de ferro dextrano intramuscular a mais utilizada em medicina felina (JAVARD et al., 2017; QUIMBY, 2016).

SPARKERS et al. (2016) não recomendam a utilização de esteroides anabolizantes em gatos com DRC, enquanto Langston et al. (2017) explicam que os benefícios da transfusão sanguínea são limitados em anemias crônicas de origem renal, tendo um maior benefício aos pacientes submetidos a hemodiálise.

2.6.5 Redução da hiperfosfatemia

A IRIS (2017) recomenda a intervenção na prevenção da retenção do fósforo e manejo da hiperfosfatemia em animais a partir do estágio 2 da IRIS, pois, a hiperfosfatemia está vinculada a piora na progressão da DRC e aumento da mortalidade felina (BÖSWALD; KIENZLE; DOBENECKER, 2018; CANEY, 2017).

A primeira medida é a instituição da dieta renal, por possuírem redução nos níveis de fosfato em sua composição, por um período mínimo de 4 semanas. Se após este período, a dosagem de fosfato sérico ainda

permanecer elevada, pode ser associado um quelante de fósforo, como hidróxido, óxido ou carbonato de alumínio (POLZIN, 2011; SPARKERS et al., 2016). Em um estudo conduzido por Caney (2016), em que foram questionados 859 tutores sobre a terapêutica com quelante de fósforo em gatos com DRC, somente 37,81% (n: 321) eram conscientes sobre a necessidade de associá-los as modificações dietéticas.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar experimentalmente o comportamento da SDMA em felinos domésticos aparentemente saudáveis e portadores de doença renal crônica.

3.1 Objetivos específicos

1. Analise do hemograma, do perfil hepático e renal e da urinálise em gatos aparentemente saudáveis e sintomáticos para DRC;
2. Avaliar o comportamento da SDMA em gatos aparentemente saudáveis;
3. Comparar a eficácia da mensuração da CRs e dos níveis da UPC com a SDMA, como forma de monitoração clínica em animais sintomáticos submetidos a terapia específica para DRC.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção dos animais

Os tutores dos animais do grupo aparentemente saudável e do grupo sintomático para DRC foram comunicados sobre as etapas desta pesquisa e assinaram o termo de responsabilidade e autorização para inclusão dos animais neste estudo (ANEXO A). Esta pesquisa foi aprovada pelo protocolo FOA nº 00801-2018, expedido pela Comissão de Experimentação Animal, da UNES/SP.

4.1.1 Grupo aparentemente saudável para doença renal crônica

Foram selecionados 20 gatos abrigados em uma organização não governamental (ONG), sediada no município de Ilha Solteira, município brasileiro no interior do estado de São Paulo, localizando-se a uma latitude 20°25'58" sul e a uma longitude 51°20'33" oeste, estando a uma altitude de aproximadamente 335 metros. Como critério de inclusão os animais deveriam estar castrados e viverem sob a tutela desta ONG há pelo menos um ano, de forma possibilitar aproximação física e confiabilidade dos dados. Pelo exame físico optou-se por gatos livres de sinais clínicos evidentes de perda de peso, distúrbios gastroentéricos (anorexia, vômito, diarreia, estomatites), sinais dermatológicos (alopecia, prurido, ectoparasitas), polidipsia, poliúria, distúrbios locomotores (claudicação, paresia, paralisia), distúrbio geniturinários (secreção vaginal, nódulos mamários, histórico de doença do trato urinário inferior), distúrbios cardiovasculares (síncope, arritmias, cianose), distúrbios respiratórios (tosse, espirro, secreção nasal e/ou ocular). No dia anterior a coleta foram separados em baia individualizada, para realização do jejum sólido de 12 horas. Todas as coletas foram feitas no período da manhã, entre as oito e 12 horas, evitando o período da tarde. Os animais foram transportados em caixas específicas para ambulatório veterinário particular, localizado a 100 metros da ONG, em horários individualizados, não sendo utilizadas as dependências físicas do abrigo, retornando logo após cada coleta.

4.1.2 Grupo sintomático para doença renal crônica

Com auxílio de um serviço clínico veterinário particular foram localizados os tutores de gatos positivos para DRC. Foram selecionados 10 animais, domiciliados, castrados, vermifugados, diagnosticados no mínimo há 90 dias para DRC, por um serviço veterinário particular. Os gatos não foram randomizados pelo sexo e deveriam ter a idade igual e superior a 8 anos. Os animais permaneceram com seus tutores ao longo do estudo, orientados a realizarem jejum sólido domiciliar de 12h, prévio a coleta de sangue e urina, permanecendo domiciliados até o momento de coleta. No dia seguinte, foram conduzidos até o mesmo ambulatório veterinário particular para obtenção das amostras. Foram agendados horários individuais, no período da manhã, entre as oito e 12 horas, retornando para seus domicílios ao término das coletas.

4.2 Mensuração da pressão arterial não invasiva

A mensuração da pressão arterial não invasiva foi realizada em uma sala de exame clínico, nas dependências da clínica veterinária particular. Todos os gatos foram ambientalizados por quinze minutos, em sala climatizada, previamente a execução do exame. A mensuração da pressão arterial sistólica foi realizada no membro torácico esquerdo de cada animal, pelo método indireto Doppler conforme preconizado por Taylor et al. (2017), utilizando o aparelho Doppler veterinário não invasivo DV610V, MEDMEGA®¹. Após cinco repetições, as médias das pressões sistólicas foram consideradas. Os animais foram subdivididos e classificados conforme as recomendações da IRIS (2017).

4.3 Análise sanguínea e urinária

Todos os equipamentos necessários para execução do hemograma automático, separação do soro e os testes bioquímicos pertenciam ao serviço veterinário particular, alojados em salas climatizadas e separadas.

O sangue venoso foi obtido por punção percutânea jugular, direita ou esquerda, após prévia limpeza com solução iodo povidine degermante e

¹ Doppler vascular portátil veterinário, DV 610 V, MEDMEGA®, Indústria de equipamentos médico LTDA (FRANCA, São Paulo).

álcool 70. Não foi feita tricotomia local a fim de evitar dermatites em animais mais sensíveis. Utilizando uma agulha de calibre 25x7 e seringas descartáveis, um total de 5,0 ml foram coletados, fracionados em 0,5 ml em tudo com EDTA, para confecção do hemograma completo. O hemograma foi lido pelo analisador hematológico automático Hemacounter60[®], seguindo as recomendações do fabricante. O esfregaço sanguíneo foi confeccionado e corado com o Panótico rápido. As lâminas foram identificadas para leitura posterior em microscopia binocular, investigando a existência ou não de alterações hematológicas, acrescentando informações a análise automática.

Os demais 4,5 ml foram colocados em frasco sem anticoagulante ou conservantes, corretamente identificados, posicionados em bancadas apropriadas, em temperatura ambiente, até retração do coágulo. Após, foram acondicionados em centrífuga de laboratório analógica, CENTRIBIO^{®2} na velocidade de 2500 rpm, durante 15 minutos, para obtenção do soro. O soro obtido foi transferido para microtubos de 0,5 ml, identificados, utilizando os volumes necessários as dosagens séricas de creatinina, ureia, albumina, GGT, FA, ALT, em kits comerciais INTERKITS^{®3} de acordo com as orientações do fabricante. O aparelho para leitura dos exames bioquímicos foi calibrado para cada análise, executando limpeza automática com água destilada para as diferentes enzimas. Amostras hemolisadas ou lipêmicas foram descartadas e novos animais incluídos.

De cada animal separou-se dois microtubos estéreis de 0,5 mL, identificados e congelados em freezer a -20^o C, para mensuração da SDMA. Estas amostras foram enviadas simultaneamente, para expô-las as mesmas condições de transporte e descongelamento, para o laboratório da IDEXX^{®4}, São Paulo, SP.

A dosagem da glicemia em jejum foi feita com uma gota de sangue total periférico, obtido para o hemograma completo, em aparelho portátil ACCU-CHECK ACTIVE^{®5},⁵ respeitando o tempo de leitura do fabricante.

² Centrífuga clínica Centribio 80-2B- analógica (revendedora Hexasystem group, São Paulo, SP).

³ Reagentes bioquímicos Labetst Interkitis (Lagoa Santa, Minas Gerais).

⁴ IDEXX Brasil Laboratórios, LTDA (São Paulo, São Paulo).

⁵ ACCUCHECK ACTIVE, monitor de glicemia portátil, Roche Brasil, LTDA (São Paulo, SP).

A urina foi coletada através da cistocentese não guiada ou por compressão manual, seguindo as recomendações propostas por Vilhena et al., 2015. Após decúbito correto, efetuou-se a palpação abdominal para reconhecimento e posicionamento da vesícula urinária, com limpeza prévia local com álcool 70⁰ e iodo povidine degermante. Com uma agulha de calibre 25x8 e seringas descartáveis, foram coletados 10 ml de urina. Esta permaneceu acondicionada em tubos cônicos tipo Falcon, armazenadas em temperatura de 4⁰C, por até duas horas, encaminhadas para um laboratório particular, na divisão veterinária, localizado na cidade de Ilha Solteira, para confecção da urinálise e mensuração da relação proteína/creatinina urinária, obedecendo as diretrizes de Giraldi et al., 2018; Kuwahara et al., (2008).

4.4 Testes rápidos para os vírus da leucemia felina e da imunodeficiência felina

Para a triagem das viroses felinas todos os soros obtidos foram testados pelo imunoensaio cromatográfico para detecção qualitativa e simultânea dos anticorpos IGg para FIV e o antígeno p27 da Felv ALERE⁶®, no mesmo dia da coleta.

4.5 Análise estatística

Para as variáveis quantitativas foi realizada estatística descritiva obtendo os valores das médias, desvio-padrão, mínimo e máximo. Para as comparações das variáveis qualitativas entre os grupos de interesse foi utilizado o teste Qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos pelo teste t-Student. Para verificar a correlação entre as variáveis “SDMA” e CRs”, no grupo positivo para DRC, aplicou-se o coeficiente de correlação de Pearson, com o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). São consideradas fortes correlações valores de Pearson acima de 0,7, correlações moderadas valores entre 0,5 e 0,7 e baixa correlação valores abaixo de 0,5.

⁶ Kits diagnósticos rápidos, Fiv/Felv Ag Test Kits, Abbott, São Paulo, São Paulo.

5 RESULTADOS

A população total de gatos foi composta de 30 animais, sendo 20 animais para grupo aparentemente saudável e 10 animais para o grupo sintomático para DRC. Dos 20 animais que compuseram o grupo aparentemente saudável, 10 eram machos e 10 eram fêmeas. Já entre os animais sintomáticos para DRC, 10 eram machos e 10 eram fêmeas. Todos os animais estavam castrados, com média de idade de 6,8 anos no grupo aparentemente saudável e 10,1 anos no grupo sintomático. Todos os gatos não receberam nenhuma medicação nos últimos noventa dias anteriores as coletas.

No grupo sintomático para DRC os sinais de apetite caprichoso (8/10) e dificuldade em ganhar peso (10/10) foram os mais descritos pelos tutores. Enquanto polidipsia e poliúria foram os mais difíceis de observação domiciliar (10/10). Estes animais receberam controle dietético, sendo 70% (7/10) se alimentavam de dieta para geriatrias, 10% (1/10) recebiam dieta para doenças do trato urinário inferior (DTUIF) e 20%(2/10) usavam dieta para nefropatas.

Entre os animais sintomáticos para DRC a pressão sistólica média foi $143 \pm 5,16$ mmHg e a glicemia sérica foi de 104 g/dl. Para estes mesmos animais, foram obtidos os valores médios de CRs $2,4 \pm 0,7$ mg/dL; SDMA $20,4 \pm 3,1$ µg/dL e UPC $0,6 \pm 0,23$.

Para os animais aparentemente saudáveis os valores de pressão arterial sistólica média foi de $100 \pm 9,81$ mmHg e a média da glicemia em jejum foi de 99 mg/dL. Para este grupo, os valores médios de CRs, SDMA e UPC foram $0,9 \pm 0,4$ mg/dL, $9,8 \pm 1,8$ µg/dL e $0,2 \pm 0,08$, respectivamente.

Para o grupo positivo para DRC, o valor obtido pela correlação de Pearson entre as variáveis SDMA e CRs foi $r = 0,52$.

Os valores médios da gravidade urinária, hematócrito, contagem de eritrócitos, hemoglobina, albumina sérica, fosfatase alcalina e alanina aminotransferase estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- Valores médios e desvio padrão do eritrograma, bioquímica sérica, urinária e pressão arterial de felinos sintomáticos para doença renal crônica (DRC) n=20 e assintomáticos n=10

Variáveis	DRC	CONTROLE	Valor de p
Idade (anos)	10,1 ± 1,0	6,8 ± 1,2	<0,001
SDMA (µg/dl)	20,4 ± 3,1	9,8 ± 1,8	<0,001
Creatinina sérica (mg/dL)	2,4 ± 0,7	0,9 ± 0,4	<0,001
Ureia (mg/dl)	86,3 ± 18,5	23,7 ± 6,6	<0,001
Proteína/ creatinina urinária	0,6 ± 0,23	0,28 ± 0,08	<0,001
Gravidade urinária	1.014 ± 3,7	1.025 ± 3,6	<0,001
Eritrócitos (10 ⁶ /µL)	5,6 ± 1,5	5,4 ± 1,2	0,713
Hemoglobina (g/dL)	4,6 ± 1,2	9,3 ± 2,3	<0,001
Albumina sérica (g/dL)	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	0,530
FA (U/L)	65,2 ± 18	65,2 ± 30,6	0,502
ALT (U/L)	72,7 ± 31,6	72,7 ± 31,6	0,650

Fonte: elaborado pelo autor; (p<0,05).

6 DISCUSSÃO

A IRIS, desde 2015, reconhece a SDMA como marcador importante no diagnóstico, na terapêutica e no estadiamento da DRC felina, estando a interpretação de seus valores vinculados à CRs em jejum, à proteinúria e aos valores da PAS, contribuindo para o subestadiamento da doença e determinação do prognóstico do paciente.

Avaliando os resultados obtidos, os valores médios de SDMA 20,4 µg/dl nos animais sintomáticos para DRC estão relacionados à redução da massa renal funcional, e provavelmente a existência de fibrose intersticial, como decorrência de doença progressiva, em associação ao manejo clínico deficiente ou ausente. O fato dos animais não estarem sendo submetidos nos últimos 90 dias à terapêutica específica para DRC pode ter contribuído para o agravamento da redução na função renal. No diagnóstico inicial de DRC neste grupo, a dosagem de CRs isolada sem jejum e a presença de sinais clínicos inespecíficos, como vômito e perda de peso, sem determinação da gravidade urinária e da proteinúria, dificultou a correta identificação da azotemia e classificação adequada em conformidade com a IRIS (2017). Estes animais não receberam um coerente acompanhamento clínico e laboratorial no decorso da doença, procedimento este imprescindível para se instituir terapêutica adequada mais provável, a fim de possibilitar a manutenção e a redução progressiva da função renal.

Os mecanismos crônicos compensatórios na DRC aumentam a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), elevando os níveis de Angiotensina II, induzindo a hipertensão glomerular, proteinúria e ativação de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, agravando a lesão renal (SENT et al., 2015; VADEN; ELLIOTT, 2016). A proteinúria produz um efeito direto ao epitélio tubular renal, com liberação de citocinas inflamatórias, apoptose, degeneração e atrofia tubular, resultando em inflamação intersticial e fibrose (BROWN et al., 2016; NAKAMURA et al., 2018). A utilização do iECA contribui para redução ou controle da azotemia e da proteinúria, melhora a sobrevivência dos pacientes, com discreto controle na hipertensão arterial sistêmica (GIRALDI et al., 2018; IRIS, 2017; LAVALEE et al., 2017). A intervenção terapêutica é indicada em gatos nefropatas e azotêmicos com UPC > 0,4 (proteinúrico) (VADEN; ELLIOTT, 2016). A ausência em associar iECA à modificação dietética pode ter contribuído com a falha no controle da progressão da doença. Pelos

critérios da IRIS (2017), este grupo ocupa o estágio 2/4 da DRC (CRs: 2,4 mg/dl; UPC: 0,6), confirmando lesão renal ativa e silenciosa, com monitoração trimestral ou semestral, conforme evolução clínica (SPARKERS et al., 2016). O iECA benazepril é bem tolerado e seguro em felinos, apresenta excreção biliar e não urinária, que pode favorecer a preservação da TFG, necessária para o controle da magnitude da proteinúria (LAVALLE et al., 2017).

Os tutores do grupo sintomático para DRC relataram dificuldade em ofertar terapêutica oral após os gatos demonstrarem melhora clínica, descrita como retorno alimentar discreto e controle da atividade emética. Ademais, a mudança nutricional foi considerada mais importante (10/10) que a instituição de um medicamento, como iECA, bloqueador de canal de cálcio ou quelante de fósforo. No entanto, os mesmos tutores alegaram dificuldade em manter a dieta específica pelo alto custo e aceitação reduzida pelos gatos. As principais observações associadas as mudanças dietéticas foram o não retorno ao escore corporal (10/10) e apetite caprichoso (8/10). Na avaliação da anamnese pode-se denotar que existe um erro na interpretação do que venha a ser uma “dieta renal”. A dieta renal deve ter redução nos níveis de sódio e fósforo, com altas doses de vitaminas do complexo B e fibras solúveis, ter a suplementação de potássio, além de favorecer o ganho calórico, auxiliar na neutralização da acidose metabólica e ser adicionados antioxidantes e ácidos graxos poli-insaturados. A dieta para geriátricos é indicada a nefropatas mas necessita da associação de um quelante de fósforo (SPARKERS et al. 2016). Já as prescrições para DTUIF recomendam as rações úmidas a fim de aumentar absorção hídrica, porém, sem atuar no controle da DRC (WESTROPP; DELGADO; BUFFINGTON, 2019). Portanto, estes animais fizeram modificações dietéticas, com falhas na prescrição e manutenção, o que pode ter contribuído na ausência do controle da azotemia e proteinúria. Acredita-se que a elevação de SDMA foi em parte devido a utilização de dietas não recomendadas e a ausência em se instituir uma terapia específica como iECA às dietas prescritas, confirmando a progressão da DRC neste grupo. Segundo Sparkes et al. (2016) é recomendado para felinos portadores de DRC o monitoramento clínico trimestral a semestral, conforme a intensidade dos sinais clínicos.

Os níveis de CRs em pacientes azotêmicos corresponde a somatória da fração que é filtrada pela ação glomerular adicionada a parcela que é secretada pelos túbulos contorcidos proximais, podendo este valor ser superestimado à medida que há

redução na TFG. Por outro lado, a SDMA será filtrada pelos glomérulos, sem excreção ativa tubular, livre de interferências de fatores extra renais (HOKAMP; NABITY, 2016). O valor obtido para correlação entre SDMA e CRs neste estudo foi $r = 0,52$, um índice de correlação moderada e próximo aos referidos por Langhorn et al. (2018) ($r = 0,53$), Hall et al. (2014) ($r = 0,72$) e Jepson et al. (2008) ($r = 0,74$) que observaram existir uma correlação moderada a forte entre ambos os marcadores renais. Assim, para CRs e SDMA supõe-se a existência de uma correlação não linear com a TFG, sendo que conforme houver diminuição da velocidade de filtração, haverá uma elevação sérica em ambos marcadores. No entanto, o valor de um marcador não influenciará diretamente o resultado do outro, podendo o nível de CRs ainda não ser notado enquanto o da SDMA já se mostrar preocupante (BURESOVA et al.,2019; PETERSON et al.,2018).

Por ser uma síndrome silenciosa, progressiva e irreversível, a possibilidade em se avaliar o início insidioso da DRC, pode contribuir no melhor direcionamento clínico a ser seguido, dentro das possibilidade de renoproteção descritos na IRIS (2017). No grupo aparentemente saudável, o comportamento da SDMA mostrou-se estável ($9,8 \pm 1,8$), semelhante a CRs ($0,9 \pm 0,4$), que permaneceram dentro do intervalo de referência para os felinos. Estes animais, ainda que sem histórico progresso a chegada ao abrigo, são mantidos separados pelo sexo, castrados, recebendo dieta e oferta de água à vontade. Apesar de estarem expostos às doenças infecciosas, todo animal recém-albergado é colocado em baia individual, para quarentena, antes da introdução ao recinto coletivo. Pelos testes de triagem das viroses felinas não foram identificados animais positivos para FIV e FeLV neste estudo. Um inquérito conduzido por Piyarungsri; Pusoonthornthum (2016) observou que um estilo de vida domiciliado, evitando a exposição às toxinas ambientais e aos agentes infecciosos, associado a ingestão de ração seca comercial e água filtrada foram hábitos considerados capazes de reduzir os riscos da DRC. Pelos resultados apresentados, até o presente momento, a FG pode estar preservada nestes animais, pois, a ausência de azotemia, SDMA não alterada e o valor de UPC em 0,28. Entretanto, pelas diretrizes da IRIS (2017), a mensuração única de CRs não elimina o a possibilidade de DRC, além de considerem o valor de UPC (0,2) um limite para proteinúria, com a recomendação de realizar um acompanhamento clínico trimestral ou semestral. Além disto, a idade destes animais (6,8 anos) encontra-se muito próxima ao limiar para monitoração indicada por Sparkes et al. (2016).

Neste estudo, o armazenamento das amostras para a dosagem de SDMA foi em período inferior ao citado por Hokamp; Nabity (2016), pois, ao final de 30 dias as análises foram enviadas ao laboratório para mensuração. Por sua vez, a CRs foi elaborada por metodologia enzimática semi-automática, que não detecta cromógenos endógenos, tais como, ácido ascórbico, ácido púrico, acetoacetato, frutose e glicose, que poderiam contribuir em um acréscimo de 20% no valor de CRs (DAVID-NETO; MEDEIROS, 2014).

Desta forma, a mensuração isolada da SDMA no grupo de gatos aparentemente saudáveis não confirma a existência da DRC, porém, conforme detalhado pela IRIS (2017), este biomarcador renal deve ser interpretado frente a associação com outros dados clínicos do paciente, como histórico das doenças prévias, CRs, UPC e PAS, confirmando a necessidade de torná-lo parte integrante no diagnóstico das doenças renais felinas. Portanto, recomenda-se para estes gatos um acompanhamento clínico mais detalhado, a avaliação semestral para proteinúria, as dosagens seriadas de CRs e gravidade urinária, no intuito de obter um monitoramento precoce de DRC (BROWN et al., 2016; NAKAMURA et al., 2018).

A observação da elevação da SDMA e CRs nos animais do grupo sintomático confirma serem portadores de DRC felina, mas sabe-se que há graus desiguais de perda de massa renal (BROWN et al., 2016; NAKAMURA et al., 2018), que poderão contribuir para a existência de animais clinicamente distintos entre os componentes de um mesmo estágio IRIS, necessitando uma avaliação clínica e a instituição terapêutica de forma individualizada.

7 CONCLUSÃO

Diante das condições experimentais estabelecidas, conclui-se, que

- A mensuração da SDMA mostrou ser uma ferramenta útil no diagnóstico para animais aparentemente saudáveis e sintomáticos para DRC;
- Para os gatos aparentemente saudáveis o comportamento da SDMA deu-se dentro da normalidade para a espécie;
- Pela azotemia e elevação do nível sérico da SDMA, os gatos sintomáticos para DRC, encontram-se em fase não estabilizada da doença.

REFERÊNCIAS

BENJAMIN, S.E.; DROBATZ, K.J. Retrospective evaluation of risk factors and treatment outcome predictors in cats presenting to the emergency room for constipation. **J. Feline Med Surg.**, v. 5: 1098612X19832663, doi: 10.1177/1098612X19832663, 2019.

BIJSMANS, E.S.; JEPSON, R.E.; CHANG, Y.M.; SYME, H.M.; ELLIOTT. Changes in systolic blood pressure over time in healthy cats and cats with chronic kidney disease. **J Vet Intern Med**, v. 29, n. 3, p. 855 – 861, 2015.

BOSWALD, L.F.; KIENZLE, E.; DOBENECKER, B. Observation about phosphorus and protein supply in cats and dogs prior to the diagnosis of chronic kidney disease. **J Anim Physiol Anim Nutr**, v. 102, supl.1, p. 31 – 36, 2018.

BRAFF, J.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; ELLIOTT, J.; YERRAMILLI, M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. **J Vet Intern Med**, v. 28, n. 6, p. 1699 – 1701, 2014.

BROWN, C.A.; ELLIOTT, J.; SCHMIEDT, C. W.; BROWN, S.A. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. **Vet Pathol**, v. 53, n. 2, p. 309 – 326, mar, 2016.

BURESOVA, E.; STOCK, E.; PAEPE, DAMINET,, D.; STAMMELEER, L.; VANDERMEULEN, E.; SMETS, P.; DUCHATEAU, L.; LEFEBVRE, H.P. Assessment of symmetric dimethylarginine as a biomarker of renal function in hyperthyroid cats treated with radioiodine. **J Vet Intern Med**, v. 33, n. 2, p. 516 – 52, 2019.

BURGESS, K. E.; DEREGIS, C.J. Urologic Oncology. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 49, n. 2, p. 311 – 323, mar. 2019.

CALLENS, A.J.; BARTGES, J.W. Urinalysis. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 45, n. 4, p. 621 – 637, 2015.

CANEY, S.M.A. An online survey of dietary and phosphate binder practices of owners of cats with chronic kidney disease. **J Vet Intern Med**, v. 19, n. 10, p. 1040 – 1047, 2016.

CHIKAZAWA, S.; DUNNING, M.D. A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. **J Small Anim Pract**, v. 57, n. 7, p. 348 – 353, 2016.

CLÉROUX, A.; ALEXANDER, K.; BEAUCHAMP, G.; DUNN, M. Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats. **J Am Vet Med Assoc.**, v. 250, n. 7, p. 770 – 774, 2017.

COLEMAN, A.E.; BROWN, S.A.; TRAAS, A.M.; BRYSON, L.; ZIMMERING, T.; ZIMMERMAN, A. Safety and efficacy of orally administered telmisartan for

the treatment of systemic hypertension in cats: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **J Vet Intern Med**, v. 33, n. 2, p. 478 – 488, 2019.

CONROY, M.; BRODBELT, D.C.; O'NEIL, D.; CHANG, Y.; ELLIOTT, J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass™ study. **Vet Rec**, v. 184, n. 17, p. 526 (1-9), 2019.

COOLEY, C.M.; QUIMBY, J.M.; CANEY, S.M.A.; SIEBERG, L.G. Survey of owner subcutaneous fluid practices in cats with chronic kidney disease. **J. Feline Med Surg**, v. 20, n. 10, p. 884 – 890, 2018.

COWGILL, L.D.; POLZIN, D.J.; ELLIOTT, J.; NABITY, M.B.; SEGEV, G.; GRAUER, G.F.; BROWN, S.; LANGSTON, C.; VAN DONGEN, A.M. Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 46, n. 6, p. 995 – 1013, 2016.

DAMASIEWICZ, M.J.; NICKOLAS, T.L. Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. **JBMR**, v.2, n. 6, p. 309 – 322, 2018.

DAVID-NETO, E.; MEDEIROS, F.S.R. Marcadores de taxa de filtração glomerular e proteinúria. In: RIELLA, MC. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 304 – 315.

DEBRUYN K. HAERS, H.; COMBES, A.; PAEPE, DAMINET,, D.; PEREMANS, K.; VANDERPERREN, K.; SAUNDERS, J. H. Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. **J Feline Med Surg**, local de publicação, v. 14, n. 11, p. 794 - 803, nov., 2012.

DEBRUYN, K.; PAEPE, DAMINET,, D.; DAMINET, S.; COMBES, A.; DUCHATEAU, L.; PEREMANS, K.; SAUNDERS, J.H. Comparison of renal ultrasonographic measurements between healthy cats of three cat breeds: Ragdoll, British Shorthair and Sphynx. **J Feline Med Surg**, local de publicação, v. 15, n. 6, p. 478 – 482, jun. 2013.

DIBARTOLA, S.P. Applied Renal Physiology. In: DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte, and Acid-basic disorders in small animal practice**. Missouri, 4a ed.: Elsevier, 2012.p. 26-44.

DIBARTOLA, S.P.; WESTROPP, J.L. Acute and Chronic Renal Failure. In: NELSON R.W.; COUTO, G. **Small Animal Internal Medicine**, St.Louis, Missouri, 5 ed., Elsevier, 2014,p.663 -679.

EL-KHOURY, J. M.; BUNCH, D.R.; HU, B.; PAYTO, D.; REINEKS, E.Z.; WANG, S. Comparison of symmetric dimethylarginine with creatinine, cystatin C and their eGFR equations as markers of kidney function. **Clin Biochem**, v. 49, n. 15, p.1140- 1143, out., 2016.

EVANS, H. E.; DE LAHUNTA, A. The abdomen, pelvis, and pelvic limbic. In: EVANS, H.E.; DE LAHUNTA, A. **Guide to the dissection of the dog**. Missouri, 7^a ed.: Elsevier, 2010. p. 137-206.

ERNST, R.; OGEER, J.; MCCRANN, D.; CROSS, J.; STRONG-TOWNSEND, M.; FRIIS, H.; COYNE, M.; CLEMENTS, C.; DRAKE, C.; MURPHY, R. Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum. **Plos One**, v.13, n.10, e0205303 (1-11), 2018.

FREEMAN, L.M.; LACHAUD, M.P.; MATTHEWS, S.; RHODES, L.; ZOLLERS, B. Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. **J. Vet Intern Med**, v. 30, n. 5, p. 1661 – 1666, 2016.

FINCH N.C.; SYME H.M.; ELLIOTT J. Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 12, p.1144 – 1148, dez. 2018.

FINCH N.C. Measurement of glomerular filtration rate in cats: Methods and advantages over routine markers of renal function. **J Feline Med Surg**, v. 16, n. 9, p. 736 – 748, set. 2014.

GHYS, L. F. E.; PAEPE, D., LEFEBVRE, H. P.; REYNOLDS, B. S.; CROUBLES, S.; MEYERS, E.; DELANGHE, J. R.; DAMINET, S. Evaluation of Cystatin C for the Detection of Chronic Kidney Disease in Cats. **J Vet Intern Med**, v. 30, n.4, p.1074 - 1082, agosto, 2016.

GIRALDI, M.; ROSSI, G.; BERTAZZOLO, W.; NEGRI, S.; PALTRINIERI, S.; SCARPA, P. Evaluation of the analytical variability of urine protein-to-creatinine ratio in cats. **Vet Clin Pathol**, v. 47, n. 3, p. 448 - 457, agosto, 2018.

GLAUS, T.M.; ELLIOTT, J.; HERBERICH, E.; ZIMMERING, T.; ALBRECHT, B. Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. **J Vet Intern Med**, v. 33, n.2, p. 413 – 422, 2019.

GOULD, E.; KLOS, J.; PRICE, J.; HARRIS, T.; VADEN, S.; TOLBERT, K. Retrospective analysis of the effect of acid-suppressant therapy on clinicopathologic parameters of cats with chronic kidney disease. **J. Feline Med. Surg.**, v. 20, n. 6, p. 520 – 527, 2018.

GUERRA, J.M.; FREITAS, M.F.; DANIEL, A.G.T.; PELLEGRINO, A.; CARDOSO, N.C.; DE CASTRO, I.; ONUCHIC, L.F.; COGLIATI, B. Age-based ultrasonographic criteria for diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats. **J Feline Med Surg**, v. 21, n. 2, p. 156 – 164, 2019.

HALL, J.A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; YU, S.; JEWELL, D. E. 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. **J Vet Intern Med**, v. 28, n. 6, p. 1676 – 1683, 2014.

HALL, J.A.; FRITSCH, D.A.; JEWELL, D.E.; BURRIS, P.A.; GROSS, K.L. Cats with IRIS stage 1 and 2 chronic kidney disease maintain body weight and lean muscle mass when fed food having increased caloric density, and enhanced concentrations of carnitine and essential amino acids. **Vet Rec**, v. 184, n. 6, p. 190 (1 -10), doi: 10.1136/vr.104865, 2019.

HOKAMP, J.A.; NABITY. Renal biomarkers in domestic species. **Vet Clin Pathol**, v. 45, n. 1, p. 28 -56, mar., 2016.

IRIS – International Renal Interest Society, IRIS Staging of CKD (modified 2017). Acesso online em 18 de maio de 2019.

JAVARD, R.; GRIMES, C.; BAU-GAUDREAU, L.; DUNN, M. Acute-Phase Proteins and Iron Status in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v. 31, n. 2, p. 457 – 464, 2017.

JEPSON, R. E. Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 46, n. 6, p. 1015 – 1048, 2016.

JEPSON,R.E; SYME, H.M.; VALLANCE, C.; ELLIOTT,J. Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. **J Vet Intern Med**, v. 22, n. 2, p. 317 – 324, 2008.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro, 10^a ed.: Guanabara Koogan, 2004. p. 371 – 389.

KOGIKA, M.M; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C.R. Doença renal Crônica. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro, 1^a ed.: Roca, 2015, p. 1395 – 1409.

KUWAHARA, Y.; NISHI, N.; TAKASU, M.; OHBA, Y.; MAEDA, S.; KITAGAWA, H. Use of urine albumin/creatinine ratio for estimation of proteinuria in cats and dogs. **J Vet Med Sci**, v. 70, n. 8, p. 865 – 867, agosto, 2008.

LAFLAMME, D.; GUNN-MOORE, D. Nutrition of Aging Cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 44, n. 4, p. 761 – 774, 2014.

LAMB, C.R.; DIRRIG, H.; CORTELLINI, S. Comparison of ultrasonographic findings in cats with and without azotaemia. **J Feline Med Surg**, v.20,n. 10, p. 948 – 954, 2018.

LANGHORN,R.; KIELER, I.N.; KOCH, J.; CHRISTIANSEN, L.B.; JESSEN, L.R. Symmetric Dimethylarginine in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy and Diabetes Mellitus.**J Vet Intern Med**, v.32,n. 1, p. 57 – 63, 2018.

LANGSTON C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 47, n. 2, p. 471 – 490, 2017.

LAVALEE, J.O.; NORSWORTHY, G.D.; HUSTON, C.L.; CHEW, D.J. Safety of Benazepril in 400 Azotemic and 110 Non-Azotemic Client-Owned Cats (2001-2012). **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 53, n. 2, p. 119 – 127, 2017.

MCLELAND, S. M.; CIANCILO, R. E.; DUNCAN, C. G.; QUIMBY, J. M. A Comparison of Biochemical and Histopathologic Staging in Cats With Chronic Kidney Disease. **Vet Pathol**, v. 52, n. 3, p. 524 – 534, mai. 2015.

MEIJERS, W.C.; VAN DER VELDE, A.R.; KOBOLD, A.C.M.; WU, A.H.; JAFFE, A.; DE BOER, R.A. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. **Eur J Heart Fail**, v. 19, n. 3, p. 357 – 365, 2017.

MORAIS, G.B.; VIANA, D.A.; VERDUGO, J.M.; ROSELLÓ, M.G.; PORCEL, J.O.; ROCHA, D.D.; XAVIER JÚNIOR, F.A.F.; BARBOSA, K.D.S.M.; SILVA, F.M.O.; BRITTO, G.A.C.; SAMPAIO, C.M.S.; EVANGELISTA, J.S.M.A. Morphological characterization of ckd in cats: Insights of fibrogenesis to be recognized. **Microsc. Res Tech**, v. 81, n. 1, p. 46 – 57, 2018.

NABITY, M.B. Traditional Renal Biomarkers and New Approaches to Diagnostics. **Toxicol Pathol**, v. 46, n. 8, p. 999 – 1001, 2018.

NAKAMURA R. et al. Changes in Renal Peritubular Capillaries in Canine and Feline Chronic Kidney Disease. **J Comp Pathol**, v. 160, p. 79 – 83, abr., 2018.

PAEPE, D.; DAMINET, S. FELINE CKD Diagnosis, staging and screening—what is recommended? **J Feline Med Surg**, v. 15, S1, p. 15 -27, 2013.

PALTRINIERI, S.; GIRALDI, M.; PROLO, A.; SCARPA, P.; PISEDDE, E.; BECCATI, M.; GRAZIANI, B.; BO, S. Serum symmetric dimethylarginine and creatinine in Birman cats compared with cats of other breeds. **J Feline Med Surg**, v.19, n. 10, out., p. 1-8, 2017.

PARKER, V.J.; RUDINSKY, A.J.; CHEW, D.J. Vitamin D metabolism in canine and feline medicine. **J Am Vet Med Assoc**, local de publicação, v. 250, n.11, 1259 – 1269, jun. 2017.

PETERSON, M.E.; VARELA, F.V.; RISHNIW, M.; POLZIN, D.J. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. **J Vet Intern Med**, v. 32, n. 1, p. 295 – 304, 2018.

PIECH, T.L.; WYCISLO, K.L. Importance of Urinalysis. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 49, n. 2, p. 233 – 245, 2019.

PIYARUNGSRI, K.; PUSOONTHORNTHUM, R. Risk and protective factors for cats with naturally occurring chronic kidney disease. **J Feline Med Surg**, v.19, n. 4, abr., 2016.

PRESSLER, B.M. Clinical Approach to Advanced Renal Function Testing in Dogs and Cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.43, n.6, p. 1193-1208, nov.2015.

POLZIN, D.J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 41, n. 1, p. 15 - 30, 2011.

QUIMBY, J.M. Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 46, n.6, p. 1163 – 1181, 2016.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Vet Clin North Small Anim Pract.**, v. 46, n. 6, p. 941 – 960, 2016.

REPPAS, G.; FOSTER, S.F. Practical urinalysis in the cat 2: Urine microscopic examination 'tips and traps'. **J Feline Med Surg**, v. 18, n. 5, p. 373 – 385, 2016.

RIELLA, L. V.; RIELLA, C.; RIELLA, M.C. Anatomia renal. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro, 5a ed.:Guanabara Koogan, 2010.p.1-20.

ROUCH, A.J. Mecanismo de acidificação urinária. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro, 5a ed.: Guanabara Koogan, 2010. p. 50-58.

RYSZ, J.; GLUBA-BRZÓZKA, A.; FRANCZYK, B.; JABLONOWSKI, Z.; CILAKOWSKA, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. **Int J Mol Sci**, v.18, n. 8, p. pii: E1702, 2017.

SCHAPPACHER-TIL, G.; CHERIF, A.; FUERTINGER, D.H.; BUSHINSKY, D.; KOTANKO, P. A mathematical model of parathyroid gland biology. **Physiol Rep**, 7, n.7, p. e14045 (1-15), 2019.

SCHEPERS, E.; SPEER, T.; BODE-BOGER, S.M.; FLISER, D.; KIELSTEIN, J.T. DimethylargininesADMAandSDMA:TheRealWater-Soluble Small Toxins? **Semin Nephrol**, v. 34, n. 2, p. 97 – 105, 2014.

SCHERK, M.A.; LAFLAMME, D.P. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Con View. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.46, n. 6, p. 1067 – 1094, 2016.

SENT, U.; GOSSL, R.; ELLIOTT, J.; SYME, H.M.; ZIMMERING, T. Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v. 29, n. 6, p. 1479 – 1487, 2015.

SMITH, A.J. Perspectives on Feeding and Nutrition. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 49, n. 3, p. 501 – 517, 2019.

SPARKERS, A.L., A.H.; CANEY, S.; CHALHOUB, S.; ELIOTT; FINCH, N.; GAJANAYAKE, I.; LANGSTON, C.; LEFEBVRE, H.P.; WHITE, J.; QUIMBY, J. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. **J Feline Med Surg**, v. 18, n.3, p. 219 – 239, 2016.

TAYLOR, S.S.; SPARKES, A.H.; BRISCOE, K.; CARTER, J.; SALA, S.C.; JEPSON, R.E.; REYNOLDS, R.E.; SCANSEN, B.A. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. **J Feline Med Surg**, v. 19, n. 3, p. 288 – 303, 2017.

TOLBERT, M.K.; OLIN, S.; MACLANE, S.; GOULD, E.; STEINER, J.M.; VADEN, S.; PRICE, J. Evaluation of Gastric pH and Serum Gastrin Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v. 31, n. 5, p. 1414 – 1419, 2017.

TRYGGVASON, K.; PATRAKA, J.; WARTIOVAARA, J. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. **N Engl J Med**, v. 354, n. 13, p. 1387-1401, mar. 2006.

VADEN, S.L.; ELLIOTT, J. Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 46, n. 6, p.1115 – 1130, 2016.

VAN DEN BROEK, D.H.N.; GEDDES, R.F.; WILLIAMS, T.L.; CHANG, Y.M.; ELLIOTT, J.; JEPSON, R.E. Calcitonin Response to Naturally Occurring Ionized Hypercalcemia in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v. 32, n. 2, p. 727 – 735, 2018.

VERLANDER, J.W. Glomerular filtration. In: CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G. **Textbook of Veterinary Physiology**. Missouri, 4^a ed.: Elsevier, 2007. P.528-536.

VILHENA, H. C. R.; SANTOS, R. R.; SARGO, T. J.; LIMA, T. B.; DIAS, S. S.; PASTORINHO, M. R.; QUEIROGA, F. L.; SILVESTRE-FERREIRA, A.C. Urine protein-to-creatinine concentration ratio in samples collected by means of cystocentesis versus manual compression in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 246, n. 8, p. 862 – 867, abril, 2015.

WESTROPP, J.L.; DELGADO, M.; BUFFINGTON, C.A.T. Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats: Current Understanding of Pathophysiology and Management. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 49, n. 2, p. 187 – 209, 2019.

WILLIAMS, T. L.; ARCHER, J. Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. **J Small Anim Pract**, v. 57, n. 3, p. 122 – 129, 2016.

YERRAMILI, M.; FARACE, G.; QUINN, J.; YERRAMILI, M. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 465, n. 6, p. 961 – 993, 2016.

ZANGHI, B.M.; GERHEART, L.; GARDNER, C.L. Effects of a nutrient-enriched water on water intake and indices of hydration in healthy domestic cats fed a dry kibble diet. **Am J Vet Res**, v. 79, n. 7, p. 733 – 744, 2018.

APÊNDICE A: Princípios ativos recomendados no tratamento da doença renal crônica felina, incluindo as vias de aplicação, as doses e as frequências de uso.

Medicamento	Dose e via administração	Intervalo de aplicação
Amlodipina	0,0625-0,25 mg/Kg/v.o	24 h
Benazepril	0,25 -0,5 mg/kg/v.o.	24 h.
Calcitriol		
Carbonato de alumínio	90 mg/Kg/vo	Em cada refeição
Ciproheptadina	2-4 mg/gato/vo	24h
Citrato de maropitant	1,0 mg/kg/s.c.	12-24 h.
Darbapoetina	0,25-0,5 µ/kg/s.c	1 x por semana
Eritropoietina	100 U/kg/s.c.	Três vezes/semana
Famotidina	1,0 mg/kg/ v.o.	24 h
Hidróxido de alumínio	90 mg/Kg/vo	Em cada refeição
Lactulose	0,5 mg/Kg/vo	8-12 h
Maleato de enalapril	0,5 mg/kg/v.o.	24 -12 h.
Metoclopramida	0,1-0,4 mg/kg/v.o. ou s.c.	8 -12 h
Mirtazapina	1,87 mg/gato/vo	a cada 48h
Ondansetrona	0,6 – 1.0 mg/kg/v.o.	12 h.
Ranitidina	2,0 mg/Kg/sc ou im	8h
Temilsartana	1-3 mg/Kg/v.o	24h

Fonte: adaptado de Quimby, 2016; Sparkers et al., 2016.

ANEXO A – Termo de autorização

Esclarecimentos ao proprietário sobre a participação do animal neste projeto:

Sua autorização para a inclusão do (s) seu (s) animal (is) nesse estudo é voluntária. Seu (s) animal (is) poderá(ão) ser retirado (s) do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo a ele (s). A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada.

Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O Médico Veterinário responsável pelos seus animais será Gisele Fabrícia Martins dos Reis, inscrita no CRMV/SP sob o n. 18122. Além dela, a equipe do Pesquisador Principal Maria Cecília Rui Luvizotto também se responsabilizará pelo bem-estar dos seus animais durante todo o estudo e ao final dele.

Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com a sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência: 18 -99650-3357 (Gisele/Ilha Solteira)

Equipe: Gisele F. M. dos Reis

Endereço: Passeio Rochedos, n.106, zona sul, Ilha Solteira/SP.

Telefone: 18 – 3742-5008.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Fui devidamente esclarecida sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios aos animais pelos quais sou responsável. Fui também informado que posso retirar meus animais do estudo a qualquer momento. Ao assinar este Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação dos meus animais identificados, a seguir, neste projeto.

Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

Ilha Solteira, 04 de fevereiro de 2019.

Assinatura do Responsável:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Nome:

Documento de Identidade: (quando aplicável):

Espécie: felinos domésticos

Raça: sem raça definida

Idade: variável

ANEXO B – Comitê de Ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Mensuração da dimetilarginina simétrica (SDMA) em gatos sintomáticos e assintomáticos para doença renal crônica**", Processo FOA nº 00801-2018, sob responsabilidade de Maria Cecilia Rui Luvizotto apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 10 de Abril de 2019.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 03 de Julho de 2019.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 03 de Agosto de 2019.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Measurement of serum symmetric dimethylarginine (SDMA) in symptomatic and asymptomatic cats with chronic kidney disease**", Protocol FOA nº 00801-2018, under the supervision of Maria Cecilia Rui Luvizotto presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on April 10, 2019.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: July 03, 2019.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: August 03, 2019.


Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mendonça - CEP: 16015-050 - ARAÇATUBA - SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua@foa.unesp.br