

GIOVANNA VALVERDE MAGALHÃES BARBOSA

**BIOMARCADORES RENAIIS NA INJÚRIA RENAL AGUDA EM  
PEQUENOS ANIMAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Profa. Dra. Regina Kiomi Takahira

Botucatu

2022

GIOVANNA VALVERDE MAGALHÃES BARBOSA

**BIOMARCADORES RENAIIS NA INJÚRIA RENAL AGUDA EM  
PEQUENOS ANIMAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária

Preceptor: Profa. Dra. Regina Kiomi Takahira

Coordenador de Estágios: Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Barbosa, Giovanna Valverde Magalhães.

Biomarcadores renais na injúria renal aguda em pequenos animais / Giovanna Valverde Magalhães Barbosa. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Regina Kiomi Takahira

Capes: 50503030

1. Marcadores bioquímicos. 2. Injúria renal aguda - Diagnóstico. 3. Veterinária de pequenos animais.

Palavras-chave: Biomarcadores renais; Diagnóstico; Injúria renal aguda.

VALVERDE MAGALHÃES BARBOSA, GIOVANNA. *Biomarcadores renais na injúria renal aguda em pequenos animais*. Botucatu, 2022. **20**. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

### **RESUMO**

A injúria renal aguda é a redução abrupta da função renal, com consequente queda da taxa de filtração glomerular. Atualmente, a creatinina e ureia séricas são os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico desta doença. No entanto, estas moléculas só tem sua concentração elevada quando 75% da taxa de filtração glomerular está comprometida, impossibilitando o diagnóstico precoce, além de sofrerem influência de fatores extrarrenais. Portanto, esta revisão de literatura pretendeu buscar trabalhos sobre o uso de novos biomarcadores na injúria renal aguda em pequenos animais, mais sensíveis e precoces. A NGAL e a GGT urinária demonstraram boa sensibilidade para o diagnóstico precoce da IRA. A NAG urinária, L-FABP e KIM-1 marcam a lesão tubular, mas têm elevação em outras condições patológicas. Cistatina C, clusterina urinária, proteína C reativa urinária e RBP são potenciais biomarcadores, mas ainda faltam estudos, especialmente com felinos, para que façam parte da rotina veterinária.

Palavras chave: injúria renal aguda, biomarcadores renais, diagnóstico.

VALVERDE MAGALHÃES BARBOSA, GIOVANNA. *Renal biomarkers in acute kidney injury in small animals*. Botucatu, 2022. **20**. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

#### **ABSTRACT**

Acute kidney injury is an abrupt reduction in kidney function, with a consequent drop in glomerular filtration rate. Currently, serum creatinine and urea are the main biomarkers used in the diagnosis of this disease. However, these molecules only have a high concentration when 75% of the glomerular filtration rate is compromised, making early diagnosis impossible, in addition to being influenced by extrarenal factors. Therefore, this literature review aimed to seek studies on the use of new biomarkers in acute kidney injury in small animals, more sensitive and able to diagnose early. NGAL and urinary GGT showed good sensitivity for early diagnosis of AKI. Urinary NAG, L-FABO, and KIM-1 mark tubular injury but they are affected by other pathological conditions. Cystatin C, urinary clusterin, urinary C-reactive protein and RBP are potential biomarkers, but there is still a lack of studies, especially with felines, to make them part of the veterinary routine.

Key words: acute kidney injury, renal biomarkers, diagnosis.

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1 UREIA E CREATININA SÉRICAS.....	8
2.2 DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA).....	9
2.3 LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA (NGAL).....	10
2.4 GAMA GLUMATILTRANSFERASE URINÁRIA (GGTU).....	10
2.5 N-ACETIL-B-GLUCOSAMINIDASE (NAG).....	11
2.6 MOLÉCULA DE INJÚRIA RENAL (RIM-1 OU KIM-1).....	12
2.7 CISTATINA C.....	13
2.9 PROTEÍNA LIGANTE DE ÁCIDO GRAXO TIPO HEPÁTICO (L- FABP).....	14
2.10 PROTEÍNA C REATIVA.....	15
2.11 PROTEÍNA LIGADORA DO RETINOL (RBP).....	15
3. CONCLUSÃO.....	16
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

## **1. Introdução**

A injúria renal aguda (IRA) é definida como a redução abrupta da função renal, com perda funcional de dois terços a três quartos dos néfrons de ambos os rins, e consequente redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

As causas geralmente são de origem tóxica, isquêmica ou infecciosa (STOCKHAM & SCOTT, 2011) e podem ser pré renais, renais ou pós renais. Em cães, destaca-se o uso de fármacos nefrotóxicos, doenças cardíacas crônicas, leptospirose e outras doenças renais pré existentes (XAVIER et al., 2008). Já em gatos, estima-se que um terço dos casos sejam iatrogênicos e metade seja por substâncias tóxicas. As demais causas são lesões isquêmicas, pielonefrite, obstrução urinária, neoplasias e sepse (MONAGHAN, et al., 2012).

A IRA é dividida em quatro fases: indução, extensão, manutenção e recuperação (MUGFORD et al., 2013), sendo que as duas primeiras fases não costumam apresentar sintomatologia clínica ou alterações laboratoriais.

Geralmente, é na fase três, de manutenção, que a IRA é detectada, uma vez que os principais biomarcadores renais em pequenos animais (ureia e creatinina) elevam-se devido à lesão tubular e perda de mais de dois terços da função renal (MUGFORD et al., 2013). Além da azotemia, uremia e oligúria a anúria podem ocorrer, e são os sinais clínicos que chamam atenção do tutor. Os danos sofridos pelos rins na fase de extensão costumam ser irreversíveis (LUNN, 2011).

O diagnóstico da IRA é baseado nos sinais clínicos como uremia, vômito, depressão, anorexia, polidipsia, oligúria ou anúria (DUNN, 2001), em alterações no hemograma, com elevação do hematócrito devido à desidratação e possível leucocitose por monocitose, isostenúria e cilindúria e alterações nos exames bioquímicos como hiperfosfatemia e azotemia (XAVIER et al., 2008).

Os biomarcadores renais possuem valor diagnóstico e prognóstico nas doenças renais (YERRAMILI et al., 2016) e, atualmente, os mais utilizados na medicina veterinária são a ureia e a creatinina séricas. O presente estudo apresenta uma revisão de literatura de potenciais biomarcadores renais além dos rotineiramente utilizados, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e precocidade do diagnóstico da IRA.

## **2. Revisão de Literatura**

### **2.1 Ureia e creatinina séricas**

A ureia é um metabólito produzido a partir da ingestão de proteínas e sua metabolização no fígado. Ela contribui para a hipertonicidade medular e, conseqüentemente, para a capacidade de concentração renal (STOCKHAM & SCOTT, 2020). Sua dosagem sérica pode ser usada para avaliação da função renal, uma vez que é eliminada pelos rins, e, atualmente, é um importante biomarcador renal na rotina clínica, sendo dosada paralelamente à creatinina sérica (NASCIMENTO et al., 2017).

No entanto, assim como a creatinina, ela não detecta lesões renais precocemente, uma vez que seus níveis só se elevam após perda de 75% dos néfrons (THRALL et al., 2015) além de sofrer interferência de fatores extrarrenais. Dietas ricas em proteínas, determinados fármacos, obstrução do trato urinário inferior, hemorragia gastrointestinal e hipovolemia também podem levar ao aumento deste metabólito, sendo necessário avaliar clinicamente e ter conhecimento do histórico do animal (THRALL et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2017).

A creatinina é o produto gerado a partir da degradação da creatina e sua síntese está relacionada à massa muscular do animal. Desta forma, animais caquéticos podem apresentar valores subestimados de creatinina sérica, ao passo que animais com grande massa muscular podem apresentar valores superestimados (DAHLEM et al., 2017).

Atualmente, a creatinina é o principal biomarcador utilizado para o diagnóstico de injúrias renais, uma vez que ela não é reabsorvida pelos túbulos renais e cerca de 90% dela é excretada pelos rins, possuindo, portanto, uma boa correlação com a TFG (LOURENÇO & ALBUQUERQUE, 2019). Qualquer lesão que afete a TFG leva ao aumento da creatinina sérica, mesmo que ainda dentro dos valores de referência. Por isso, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), em 2015, passou a recomendar mensurações seriadas da creatinina de forma que um aumento de 0,3mg/dL em 48 horas sugeriria uma IRA.

Contudo, além do metabolismo muscular e da TFG, a hidratação, sexo, idade, peso corporal e estado nutricional interferem nos valores de creatinina sérica (FREITAS et al., 2020). Logo, o aumento de sua concentração na corrente sanguínea não deve ser imediatamente relacionada com disfunção renal, sendo necessário avaliar o quadro clínico e histórico do animal.

Ademais, a creatinina sérica só têm seus níveis elevados quando cerca de 75% da TFG está comprometida e, por isso, não é útil no diagnóstico precoce da lesão renal aguda (THRALL, 2015).

## **2.2 Dimetilarginina simétrica (SDMA)**

A SDMA é um aminoácido formado a partir da degradação proteica e consequente metilação da arginina (YERRAMILI et al., 2016). Seu peso molecular reduzido (202g/mol), associado à sua carga positiva, facilita sua filtração pelos glomérulos (LOURENÇO & ALBUQUERQUE, 2019) sendo excretado quase que exclusivamente pelos rins. Schwedhelm e Boger (2011) concluíram que a eliminação renal da SDMA é igual ou superior a 90%, permitindo correlacionar seus níveis séricos com a função renal do animal.

Diferentemente da creatinina, a SDMA eleva-se a partir de 30% de perda da função renal, pois possui boa correlação com a TFG (NABITY et al., 2015), atuando como principal biomarcador precoce da lesão renal crônica. Além disso, a SDMA não parece sofrer influências extrarrenais (YERRAMILI et al., 2016).

Atualmente, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) reconhece a SDMA como um biomarcador para a função renal em cães e gatos, mas ainda não há, na literatura, relatos ou consensos sobre seu uso como marcador precoce na IRA. Dahlem et al. (2017) mostraram que a SDMA eleva-se em injúrias renais agudas e crônicas, mas não pôde concluir se a SDMA detecta a IRA ainda em seus estágios iniciais, uma vez que os pacientes já se encontravam em azotemia.

### **2.3 Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL)**

Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica, também conhecida pela sigla NGAL, é uma pequena proteína expressa durante lesões renais isquêmicas (LEE et al., 2012) e processos nefrotóxicos (ZHOU, 2014). É filtrada pelo glomérulo e reabsorvida pelo túbulo proximal, sendo excretada em pequenas quantidades pela urina (MARTENSSON e BELLOMO, 2014). Desta forma, o aumento de sua concentração urinária pode indicar lesão renal.

Por sua presença em outros tecidos (LEE et al., 2012) além dos túbulos renais, a NGAL sérica é menos sensível que a urinária para a detecção da IRA (STEINBACH et al., 2014 e LEE et al., 2012)..

Ainda, no estudo de Steinbach et al. (2014), a NGAL apresentou-se como um potencial biomarcador não apenas para a IRA, como também para diferenciá-la da doença renal crônica (DRC) em cães. O mesmo resultado foi encontrado no estudo de Segev et al. (2013), que também demonstraram que a NGAL tem potencial de diferenciar a IRA de doenças do trato urinário inferior de cães. No estudo de Lee et al. (2012), esta proteína demonstrou ser um marcador precoce de IRA após cirurgia em cães, tendo seus níveis elevados 12 horas após o procedimento, porém mais estudos são requeridos para corroborar o uso desta proteína como um biomarcador precoce da IRA.

Em estudos com gatos, Wu et al. (2019) concluíram que, assim como em cães, a NGAL urinária eleva-se em lesões renais agudas, inclusive em níveis mais altos do que em pacientes com DRC.

### **2.4 Gama glumatiltransferase urinária (GGTu)**

A GGT é uma enzima encontrada na alça de Henle e na borda em escova dos túbulos contorcidos proximais dos néfrons (NASCIMENTO et al., 2017; JUNIOR et al., 2020), podendo, também, ser encontrada em outros órgãos (NASCIMENTO et al., 2017), porém em baixas concentrações.

Segundo LIPPI et al. (2018), a relação GGT:creatinina urinárias aumenta em cães com IRA. No entanto, ela também tem seus níveis elevados em pacientes

renais crônicos, não sendo possível diferenciar as duas enfermidades. Esta elevação pode ser ocasionado pela proteinúria, uma vez que YESIL et al. (2014) concluíram que a GGT urinária (GGTu) pode ser usada como um biomarcador precoce de proteinúria de Bence Jones em humanos. IBBA et al. (2016) também correlacionaram os níveis de GGtu e proteinúria, desta vez em cães com leishmaniose, sendo que os níveis de GGtu eram maiores em pacientes que apresentavam proteinúria importante.

Em cães hospitalizados, a GGtu foi capaz de predizer a IRA, elevando-se antes mesmo da creatinina sérica (PERONDI et al., 2019). O mesmo resultado foi obtido em cães com IRA induzida por gentamicina (MELCHERT et al., 2007). Esta enzima, no entanto, sofre influência de piúria, hematúria e do pH urinário (NIVY et al., 2021), devendo ser interpretada com cautela em cães com infecção do trato urinário.

Em gatos, a GGtu não demonstrou diferenças significativas em seus valores no grupo controle e no grupo com IRA (JUNIOR, et al., 2020), porém devido ao tamanho amostral limitado (30 gatos), é indicada a realização de novos estudos.

## **2.5 N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG)**

A NAG é uma enzima de alto peso molecular, sendo incapaz de ser filtrada (NASCIMENTO et al., 2017). O aumento de sua concentração urinária sugere lesão de células tubulares ou aumento da atividade lisossomal, especialmente nos túbulos proximais (COBRIN, et al., 2013; DE LOOR et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2017).

Em cães, a NAG urinária (NAGu) é capaz de monitorar a injúria tubular em seus estágios iniciais, além de detectar precocemente a IRA induzida por gentamicina, cisplatina e doenças como leishmaniose e piometra (ZHOU et al., 2014), elevando-se antes da creatinina sérica (ZHOU et al., 2014) e da relação proteína:creatinina urinária.

Contudo, ela apresenta algumas limitações, já que seus valores também aumentam em cães com artrite reumatoide (ZHOU et al., 2014) ou DRC (JEPSON et al., 2009), sendo necessária a avaliação clínica e demais exames laboratoriais para diferenciar estas condições de uma IRA.

Em gatos, a NAGu aumenta em casos de glomerulonefrite e isto parece estar relacionado com a proteinúria concomitante (COCA et al., 2008). Em pacientes com hipertireoidismo tratados com metimazol, a dosagem de NAGu foi capaz de prever a azotemia em 88,9% dos animais, permitindo ajuste de dosagens e intervenção precoce (LAPOINTE et al. 2008). Em outro estudo, esta enzima apresentou concentrações maiores em felinos que desenvolveram azotemia (JEPSON et al., 2009). Porém, num terceiro estudo com gatos geriátricos, doentes renais crônicos ou com hipertireoidismo, a NAG não foi capaz de prever o desenvolvimento da azotemia (COCA et al., 2008).

## **2.6 Molécula de injúria renal (RIM-1 ou KIM-1)**

A molécula de injúria renal (KIM-1), também conhecida pela sigla RIM-1, em português, é um marcador presente nas células do túbulo proximal renal e que pode ser detectado na urina de humanos e roedores, por métodos como ELISA e ensaio imunocromatográfico rápido.

Em rins saudáveis, sua expressão é mínima, mas aumenta significativamente em casos de injúria renal ou função renal diminuída. Beker et al. (2018), sugerem que a KIM-1 tem relevância no processo de regeneração após injúria epitelial tubular e remoção de células mortas. Belcher et al. (2011), propuseram que, na IRA, a KIM-1 reduz a formação de cilindros e a ocorrência de obstrução tubular, além de participar da ativação da fagocitose dos debrís celulares advindos da necrose e apoptose.

Lippi et al. (2018) publicaram que cães com IRA, apresentavam valores da relação KIM-1:Cr (relação KIM-1:creatinina urinária) maiores do que os cães saudáveis. Além disso, esta relação também estava aumentada em doentes renais crônicos estáveis.

Os valores da KIM-1:Cr pareciam elevar-se precocemente em casos de IRA, em pacientes ainda não azotêmicos, mas este mesmo feito não parecia ocorrer em pacientes com IRA em graus mais avançados, correlacionando-se com as pesquisas em humanos, que sugerem que a KIM-1 eleva-se após cerca de 2 horas da injúria, mantendo suas altas concentrações por até 48 horas (HUANG & WAUCHOPE, 2011).

Em cães com leptospirose, Dias et al. (2021), observaram que a concentração de KIM-1 foi maior nos pacientes infectados e que, futuramente, foram diagnosticados como nefropatas, do que nos pacientes sem alterações renais. A elevação dos níveis de KIM-1 deu-se antes mesmo da azotemia ser detectada, sugerindo que a KIM-1 possa ser um importante biomarcador precoce da IRA.

Em gatos, a KIM-1 foi detectada na urina dos doentes, mas não dos saudáveis e um estudo (BLAND et al., 2017) sugeriu que as células viáveis continuam expressando KIM-1 caso a lesão ainda esteja ativa ou se o reparo tecidual não tenha sido feito adequadamente. Em outro estudo anterior, os autores também observaram níveis aumentados de KIM-1 em felinos em casos de hipotensão, hipoperfusão ou isquemia renal, injúria inflamatória ou por nefrotoxinas (BLAND et al., 2014).

## **2.7 Cistatina C**

A cistatina C é um inibidor de protease de cisteína, de baixo peso molecular produzido por todas as células nucleadas. Em cães, estudos conduzidos por Paes-Leme et al. (2021) e Souza et al. (2018) concluíram que a cistatina C possui melhor correlação com a TFG do que a creatinina sérica, além de ser mais sensível e alinhada com a taxa de progressão da doença. Sasaki et al. (2014), chegaram a conclusões semelhantes em cães com IRA induzida por gentamicina. Seus níveis também se elevam em pacientes com DRC, independente do estágio da doença em que se encontravam (Poswiatowska-Kaszczyszyn, 2012).

A cistatina C parece não sofrer influência de idade, sexo ou peso dos cães, além de ter uma sensibilidade (76%) maior que a da creatinina (65%) para detectar redução na TFG (Wehner et al., 2008, Souza et al., 2018). No entanto, Miyagawa et al. (2009) avaliaram que a cistatina C foi menor em cães com menos de 5kg do que em cães mais pesados.

Outro fator que pode influenciar os níveis séricos de cistatina C é a administração de corticoides. Muñoz et al. (2017), constataram que os níveis de cistatina C elevaram-se após administração de 4mg/kg de prednisona durante 7 dias em cães.

Além da avaliação sérica, sua concentração urinária parece ser um potencial biomarcador de IRA com alta sensibilidade, uma vez que a detecção desta molécula na urina é anormal e indica lesão nos túbulos proximais (DE LOOR et al., 2013).

Em gatos, a cistatina C também parece não sofrer influência de idade, sexo, peso e raça (GHYS et al., 2015), e não apresenta maior sensibilidade que a creatinina sérica para avaliar a TFG em pacientes hipertireoideos (JEPSON et al., 2006). No entanto, não foram encontrados na literatura, estudos ou relatos da dosagem de cistatina C sérica em felinos com IRA.

## **2.8 Clusterina urinária**

A clusterina é uma molécula que já foi isolada de diversos tecidos de diferentes espécies. Em estudo conduzido por Zhou et al. (2014), a clusterina urinária demonstrou ser um potencial biomarcador de lesão dos túbulos proximais renais, com boa sensibilidade diagnóstica em cães com IRA induzida por gentamicina. No entanto, em outro estudo (HARJEN et al., 2022), esta mesma molécula não foi capaz de prever a IRA em cães envenenados pela víbora europeia comum.

Seu uso como biomarcador de IRA em felinos ainda não foi elucidado na literatura.

## **2.9 Proteína ligante de ácido graxo tipo hepático (L-FABP)**

A proteína ligante de ácido graxo tipo hepático (L-FABP) é uma proteína encontrada no fígado, rim e intestino delgado de humanos e ratos (TAKASHIMA et al., 2021). Em cães, esta molécula encontrada é expressa no fígado, mas não no rim, mas, em estudo conduzido por Takashima et al. (2021), os valores de L-FABP urinária foram maiores nos pacientes com doenças renais, sejam pacientes renais crônicos ou com IRA, do que nos cães saudáveis, sem interferência de gênero ou idade.

Katayama et al. (2020) identificaram sua expressão nos rins de felinos, assim como no de humanos, além de ser um potencial biomarcador de lesões renais, tendo seus níveis elevados mais precocemente que a creatinina e ureia séricas. Essas alterações parecem estar relacionadas com danos nos túbulos renais proximais.

## **2.10 Proteína C Reativa**

A proteína C reativa (CRP) é uma molécula conhecida como uma proteína sérica de fase aguda positiva inflamatória em cães e sua presença na urina indica lesão glomerular (VAN DEN BERG, et al., 2018).

Cães com IRA causada por leishmaniose (MARTINEZ-SUBIELA et al., 2013), parvovirose (VAN DEN BERG, et al., 2018) e babesiose (DEFAUW et al. 2012) apresentaram níveis de CRP urinária aumentados. O mesmo ocorreu com cadelas com piometra diagnosticadas com DRC (MADDENS et al., 2011). Em felinos, ainda não há estudos publicados avaliando a CRP urinária como biomarcador de lesões renais.

## **2.11 Proteína ligadora do retinol (RBP)**

A RBP é uma molécula que pode indicar lesão tubular e, em menor escala, lesão glomerular (HOKAMP et al., 2016). Seus níveis são mínimos em pacientes saudáveis, mas cães com IRA por piometra, babesiose ou até envenenamento por

serpentes apresentaram concentrações elevadas (HROVAT et al. 2013; MADDENS et al., 2011).

Em gatos, a RBP teve seus níveis urinários mais elevados naqueles com DRC e hipertireoidismo, do que nos saudáveis (VAN HOEK et al., 2008). Seu uso como biomarcador na IRA em felinos ainda não foi publicado.

### **3. Conclusão**

A creatinina e ureia séricas têm sua relevância, mas não detectam a IRA em suas fases iniciais – indução e extensão. Novos biomarcadores renais têm sido estudados a fim de diagnosticar precocemente tanto a IRA quanto a doença renal crônica e os resultados são promissores.

A NGAL e a GGT urinária demonstraram boa sensibilidade no diagnóstico de IRA, apesar da GGTu não ser capaz de diferenciá-la da doença renal crônica.

No entanto, dentre os demais biomarcadores citados no presente estudo, alguns elevam-se em outras condições além da IRA (NAGu, KIM-1 e L-FABP). Outros, não possuem estudos em pacientes felinos (como é o caso da cistatina C, clusterina urinária, proteína C reativa urinária e RBP).

Logo, os potenciais biomarcadores renais apontados no presente trabalho ainda precisam de mais estudos para sustentar seus usos na rotina clínica. Avaliação de variáveis pré ou pós renais que afetem seus resultados; a capacidade prognóstica de cada biomarcador; o mecanismo de ação destas moléculas; e sua utilidade para diagnosticar a IRA em felinos são fundamentais para que, futuramente, estes biomarcadores adentrem o rol de exames laboratoriais veterinários.

#### 4. Referências bibliográficas

- BELCHER, J. M.; EDELSTEIN, C. L.; PARIKH, C. R. Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury. **American Journal of Kidney Disease**; [S.I.] v.57, n.6, p.930-940. 2011.
- BEKER, B. M. et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. **International Urology And Nephrology**, v. 50, n. 4, p. 705-713, 6 jan. 2018.
- BLAND, S. K. et al. Characterization of kidney injury molecule-1 in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 28, n5, p. 1454-64. 2014.
- BLAND, S. K. et al. Expression of Kidney Injury Molecule-1 in Healthy and Diseased Feline Kidney Tissue. **Veterinary pathology**. v. 54, n3, p. 490-510. 2017.
- COBRIN, A. R. et al. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney disease in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v.54, n. 12, p. 647-655. 2013.
- COCA, S. G. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. **Kidney international**. v.73, n.9, p. 1008-1016, 2008.
- DAHLEM, D. P. et al. Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.31, n.3, p. 799-804, 2017.
- DEFAUW, P. et al. Assessment of renal dysfunction using urinary markers in canine babesiosis caused by *Babesia rossi*. **Veterinary Parasitology**. v.190. n. 3-4. p. 326–332. 2012.
- DE LOOR, J. et al. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. [Lawrence] v. 27. n.5 . p. 998-1010, 2013.
- DIAS, C. S. et al. Kidney Injury Molecule-1 in the detection of early kidney injury in dogs with leptospirosis. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v.76. 2021.
- DUNN, J. K. Tratado de medicina de pequenos animais, São Paulo: Roca, p. 614-618. 2001.
- FREITAS, M. E. S. et al. Q. A avaliação bioquímica do sistema urinário como ferramenta diagnóstica: Revisão. **PUBVET**, v. 14, n. 12, p. 1-6. 2020.
- GHYS, L. F. et al. Biological validation of feline serum cystatin C: The effect of breed, age and sex and establishment of a reference interval. **The Veterinary Journal**. v. 204, n. 2, p.168-73. 2015.
- HARJEN, H. J. et al. Evaluation of Urinary Clusterin and Cystatin B as Biomarkers for Renal Injury in Dogs Envenomated by the European Adder (*Vipera berus*). **Top Companion Animal Medicine**. v. 46. 2022.
- HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 28–56. 2016.
- HROVAT, A. et al. Evaluation of snake envenomation-induced renal dysfunction in dogs using early urinary biomarkers of nephrotoxicity. **The Veterinary Journal**. v. 198, n. 1, p. 239–244, out. 2013.

- HUANG, Y.; WAUCHOPE, A. C. D. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis, and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. **Inflammation & Allergy Drug Targets** v. 10, n. 4, p. 260–271. 2011.
- IBBA, F.; MANGIAGALLI, G.; PALTRINIERI, S. Urinary gamma-glutamyl transferase (GGT) as a marker of tubular proteinuria in dogs with canine leishmaniasis, using sodium dodecylsulphate (SDS) electrophoresis as a reference method. **The Veterinary Journal**, v. 210, n.1, p. 89–91. 2016.
- IRIS (International Renal Interest Society): IRIS Staging of CKD (modified 2019). Disponível em: <[http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf)>. Acesso em 3 de agosto de 2022.
- JEPSON, R. E. et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. n. 23, v.4, p. 806-813. 2009.
- JEPSON, R.E. et al. Evaluation of Cystatin C as a marker of GFR in hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine** n. 20, v. 3, p. 740-740. 2006.
- JUNIOR, F. A. F. X. et al. Caracterização Morfológica e Utilização da GGT urinária no diagnóstico da Lesão Renal Aguda em Gatos. **Brazilian Journal Of Development**. v.6, n.7, p. 506-513. 2020.
- KATAYAMA, M. et al. Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease. **J Vet Intern Med**. v. 34, n. 2, p. 761-769. 2020.
- LAPOINTE, C. et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 22(5):1103-10. 2008.
- LEE, Y. J. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. **BMC Veterinary Research**. v. 8, n. 248. 2012.
- LIPPI, I.; et al. Clinical utility of urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in the diagnosis of canine acute kidney injury. **Veterinary Research Communications**, v. 42, n.2, p. 95–100. 2018.
- LOURENÇO, P. P.; ALBUQUERQUE, K. D. O uso da dimetilarginina simétrica (SDMA) no diagnóstico e estadiamento da doença renal crônica em felinos: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 17, n. 2, p. 24-33, 2019.
- LUNN F. The kidney in critically ill small animals. **Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.** v. 41, n. 4, p. 727-744. 2011.
- MADDENS, B. et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 25, n. 5, p. 1075–1083. 2011.

- MARTENSSON, J., BELLOMO, R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. **Blood Purification**. v. 37, n. 4, p. 304-310. 2014.
- MARTÍNEZ-SUBIELA, S. et al. Urinary C reactive protein levels in dogs with leishmaniasis at different stages of renal damage. **Research in Veterinary Science**. v. 95, n. 3, p. 924-9. 2013.
- MELCHERT, A. et al. Gama Glutamil Transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.10, n.2, p. 111-116, 2007.
- MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v.71, n.9, p. 1169-1176. 2009.
- MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute Kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 14, n.11, p. 775–784. 2012.
- MUGFORD, A.; LI, R.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis. **In Practice**, v. 35, n.5, p. 253-264. 2013.
- MUÑOZ, J. et al. Effects of Oral Prednisone Administration on Serum Cystatin C in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 31, n.6, p. 765-1770. 2017.
- NABITY, M. B. et al. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 29, n. 4, p. 1036-44. 2015.
- NASCIMENTO, M. R. et al. Conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária – revisão de literatura. **Investigação**, v. 16, n.8, p. 37–43. 2017.
- NIVY, R. et al. Prospective evaluation of 5 urinary biomarkers as predictors of acute kidney injury in nonazotemic, hospitalized dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 35, n. 6, p. 2812-2820. 2021.
- PAES-LEME, F. O. et al. Cystatin C and Iris: Advances in the Evaluation of Kidney Function in Critically Ill Dog. **Frontiers in Veterinary Science**. v. 8, p. 721-845. 2021.
- PERONDI, F. et al. Evaluation of urinary  $\gamma$ -glutamyl transferase and serum creatinine in non-azotaemic hospitalised dogs. **Veterinary Record**. v. 185, n. 2, p. 52-52 2019.
- POSWIATOWSKA-KASZCZYSZYN, I. Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 56, n.1, p. 235-239. 2012.
- ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.41, n.1, p. 1–14. 2011.
- SASAKI, A. et al. Comparison of renal biomarkers with glomerular filtration rate in susceptibility to the detection of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. **Journal of Comparative Pathology**. [Edinburgh.] v. 51, n. 2-3, p.264-270, 2014.

- SCHWEDHELM, E.; BÖGER, R.H. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. **Nature Reviews Nephrology**, v.7, n.5, p. 275-285, 2011.
- SEGEV, G. et al. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Kidney Injury in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1362-1367. 2013.
- SOUZA, E. M. et al. Cystatin C in critically ill dogs at UTI.] Cistatina C sérica em cães criticamente enfermos em UTI. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1981-1988. 2018.
- STEINBACH, S. et al. Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Dogs with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n.2, p. 264–269. 2014.
- STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária**. Ed. Guanabara Koogan, 2ª edição, 2011. 729.
- TAKASHIMA, S. et al. Clinical evaluation of urinary liver-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of renal diseases in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**. v. 83, n.9, p.1465-1471. 2021.
- THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed.6. 2015. 688 p.
- VAN DEN BERG, M. F.; SCHOEMAN, J. P.; DEFAUW, P.; WHITEHEAD, Z.; BREEMERSCH, A.; GOETHALS, K.; MEYER, E. Assessment of acute kidney injury in canine parvovirus infection: Comparison of kidney injury biomarkers with routine renal functional parameters. **The Veterinary Journal**. v. 242, n. 2, p. 8-14 2018.
- VAN HOEK, I. et al. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. **Journal of Immunological Methods**, v. 329, n. 1-2, p. 208–213. 2008.
- WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 44, n. 3, p.131-138. 2008.
- WU, P. H. et al. Identification of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin molecular forms and their association with different urinary diseases in cats. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 306-306. 2019.
- XAVIER, A. et al. Insuficiência Renal Aguda. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, n. 10, 2008.
- YERRAMILI, M. et al. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**. v. 46, n. 6, p. 961-93. 2016.
- YESIL, E. E. et al. Urinary gamma-glutamyl transferase-to-creatinine ratio as an indicator of tubular function in Bence Jones Proteinuria. **Renal Failure**, v. 36, n.3, p. 390-392. 2014.
- ZHOU, X. et al. Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in beagle dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 280, n.1, p. 30–35. 2014.