

## USO DO BIOMARCADOR RENAL DIMETILARGININA SIMÉTRICA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INSUFICIÊNCIA RENAL

GABRIELA BOCOLI MARTINS DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, KELLY CRISTINA TEIXEIRA<sup>1</sup>, MARIA CECÍLIA TOBIAS RAMOS<sup>1</sup>, DÉBORA QUIOQUETI DE SOUZA FRANCO<sup>2</sup>, FERNANDA LEME SILVA BASTOS VARZIM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduanda em Propedêutica Complementar do Hospital Veterinário Dr. Vicente Borelli – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP, Brasil.

<sup>2</sup>Pós-graduada em Propedêutica Complementar do Hospital Veterinário Dr. Vicente Borelli – UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP, Brasil.

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP, Brasil.

**RESUMO:** A doença renal é comumente encontrada na clínica de pequenos animais, porém seu diagnóstico geralmente torna-se muitas vezes tardio. Sendo assim, atualmente pesquisas por biomarcadores renais mais sensíveis tem sido foco nos estudos, a fim de proporcionar diagnóstico com precocidade permitindo uma terapia adequada a cada paciente além de melhorar a qualidade de vida. O biomarcador renal denominado Dimetilarginina Simétrica (SDMA), vem mostrando resultados significativos de precocidade para o diagnóstico da doença renal, podendo detectar lesão renal quando menos de 50% da função está comprometida. O presente trabalho tem o intuito de abordar a utilização desse biomarcador considerado um grande aliado para o diagnóstico da doença renal.

**PALAVRAS-CHAVE:** biomarcador, sdma, doença, renal.

### INTRODUÇÃO

A função renal normal é de extrema importância para que se mantenha a homeostase fisiológica do organismo. Sendo assim, os sinais clínicos da doença renal crônica (DRC) podem permanecer silenciosos até que o paciente apresente o estágio final da doença. Desta forma o desafio é encontrar formas de diagnosticar as doenças renais numa fase precoce do seu desenvolvimento, antes mesmo das manifestações clínicas serem apresentadas, para possibilitar medidas disponíveis de prevenção, tratamento ou monitoração que possam adiar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações. Ainda assim, nos pacientes com doença renal crônica avançada, há mudanças irreversíveis que impossibilitam a identificação das causas subjacentes afetando dessa maneira o prognóstico (POLZIN, 2004).

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

Os biomarcadores são substâncias específicas de um órgão ou tecido sob investigação, que são produzidas ou liberadas proporcionalmente à injúria ou doença intercorrente. Na nefrologia a análise dos biomarcadores renais permitiu melhor conhecimento das doenças, diagnóstico precoce, além de avaliar respostas ao tratamento. Porém, na veterinária ainda há muitas lacunas não respondidas ou com resultados questionáveis (NASCIMENTO et al., 2017). Um biomarcador mais sensível é a Dimetilarginina Simétrica (SDMA), uma pequena molécula liberada na corrente sanguínea durante a degradação de proteínas, que é excretada principalmente (90%) pelos rins. A SDMA é elevada quando menos de 50% da função renal está comprometida, além disso, não sofre interferências comuns como acontece na creatinina como massa muscular e alimentação (SILVA; MARCUSSO, 2017).

O presente trabalho teve como objetivo abordar o uso do biomarcador renal SDMA ressaltando que através desse teste laboratorial é permitido o diagnóstico precoce da doença renal.

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O rim é um órgão com várias funções como excreção, regulação e biossíntese, sendo extremamente importante para homeostase do organismo (WAKIL et al., 2010).

A unidade funcional do rim chamado néfron é formada por porções celulares e porções vasculares. Quando enfermidades atingem os rins, podem causar degenerações ao seu parênquima, lesando glomerúlos ou túbulos, podendo ocorrer comprometimento das funções renais e até levar o animal a óbito (VERLANDER, 2014). Se a lesão for muito severa ocorre perda total e irreversível da capacidade funcional do néfron. Em razão da impossibilidade de formação de novos néfrons após eles terem alcançado seu desenvolvimento (em média com um mês de idade), a medida que um néfron é perdido ocorre deterioração da função renal, seguido da redução da taxa de filtração glomerular. Ainda assim, os néfrons remanescentes suprem a degradação da função renal por meio de fenômenos de hipertrofia e hiperfiltração, elevando a TFG individualmente. Esse processo possibilita que, nos estágios iniciais da DRC a TFG permaneça dentro dos valores normais ou até mesmo aumentada. Mas infelizmente, a longo prazo, estes mecanismos acabam contribuindo a progressão da doença renal (RODRÍGUEZ, 2012).

Devido ao fato de que somente após um comprometimento de aproximadamente 66 a 75% dos néfrons é que as funções renais se apresentam alteradas, geralmente sendo o momento que conseguimos verificar esta patologia do sistema. Mediante a isto torna-se importante a realização de práticas que possam ser realizadas em fase anterior a da insuficiência renal (VEADO; TASSINI; ROSA, 2016).

A falência renal é caracterizada pela disfunção máxima do órgão, já insuficiência renal é considerada nos casos em que ocorre a perda de função renal, mas ainda existe a tentativa de compensação através da reserva funcional dos rins, da ativação dos mecanismos de hipertrofia e da hiperplasia dos néfrons (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

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

O diagnóstico da insuficiência renal consiste em testes que avaliam a capacidade de concentração renal, permeabilidade glomerular, e principalmente a taxa de filtração glomerular (TFG), que é rotineiramente avaliada de maneira indireta por meio da quantificação de marcadores que devem ser eliminados do organismo pela via urinária. É possível determinar o grau de comprometimento renal do paciente ou estadiamento, através dos resultados desses exames (SILVA; MARCUSSO, 2017).

Na ocorrência de um processo biológico normal ou patológico de um órgão ou tecido são produzidas ou liberadas proporcionalmente substâncias específicas denominada biomarcadores. Entretanto, para que essas substâncias sejam clinicamente úteis como exames complementares de diagnóstico, idealmente necessitam possuir critérios de alta sensibilidade, identificar processos subclínicos, auxiliar no diagnóstico de processos agudos e crônicos de maneira precoce, determinarem as condições de risco de um paciente, monitorar a progressão de uma doença e fornecer informações que permitam uma orientação adequada na opção terapêutica (POLETO, 2016). As mensurações de biomarcadores renais, como por exemplo a creatinina e ureia, são utilizadas na rotina laboratorial há mais de 60 anos, tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária, contribuindo com advento no diagnóstico de doenças. Além disso, o biomarcador Dimetilarginina Simétrica (SDMA) tem sido foco na medicina veterinária tornando-se importante e promissor alvo de estudos (NASCIMENTO et al., 2017).

A partir de uma pesquisa realizada em 1970 por Kakimoto e Akazawa pela primeira vez foi isolada a SDMA em urina humana (KAKIMOTO; AKAZAWA, 1970). Em 1976 seu catabolismo foi analisado por meio da injeção intravenosa dos derivados metilado de arginina em modelo de coelho, observando que a SDMA foi excretada sem alteração na urina, notando-se o papel do rim como principal via de eliminação para a mesma (MC DERMOTT, 1976). Depois de vários anos de estudo em 1997, foi utilizado uma amostra significativa de doentes renais crônicos humanos não sujeitos a hemodiálise, demonstrando resultados que permitiram sugerir a SDMA como parâmetro complementar no diagnóstico de insuficiência renal (MARESCAU et al., 1997). Bode-Böger et al. reforçaram o potencial biomarcador renal, comprovando a capacidade da SDMA em estimar a TFG (BODE-BÖRGER et al., 2006). Em 2008 foi publicado o primeiro estudo com pacientes na medicina veterinária, utilizando 69 gatos com doença renal crônica e hipertensão, conseguindo apresentar uma boa correlação entre a SDMA e a creatinina plasmática (JEPSON et al., 2008).

A SDMA é uma pequena molécula liberada na corrente sanguínea durante a degradação de proteínas, sendo eliminada principalmente por excreção renal (aproximadamente 90%), resultando como um potencial marcador endógeno de TFG (SILVA; MARCUSSO, 2017). Segundo Nascimento et al., (2017), a SDMA se torna elevada quando menos de 50% da função renal está comprometida e não sofre interferências comuns como acontece na creatinina por massa muscular e alimentação, sua desvantagem é

o custo. Nos cães com DRC, a SDMA demonstrou um aumento em cerca de quatro a cinco semanas antes da creatinina sérica, simultaneamente com a diminuição da taxa de filtração glomerular. No caso dos gatos esse fato também acontece, mas com aproximadamente quinze meses de precocidade.

A Dimetilarginina Simétrica tem sido colocada em execução na rotina de atendimentos de pequenos animais como um biomarcador precoce da lesão renal e acompanhamento dos pacientes nefropatas, especialmente aqueles em que a creatinina e uréia apresentam-se dentro dos valores de referência para a espécie. A SDMA acima de 14 µg/dl indica a redução da função renal, considerando gatos e cães em estágio 1 da DRC (creatinina <1,4 ou <1,6 mg/dl), já a DRC no estágio 2 considera SDMA ≥ 25 µg/dl e no estágio 3 da DRC considera SDMA ≥ 45 µg/dl. Segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), estes valores ainda são dados indeterminados e alvos de pesquisas (IRIS, 2018).

Geralmente nos animais a patologia é identificada em estágios tardios, ou seja, no estágio 3 e 4 pela classificação da IRIS, dificultando a intervenção médica. Diagnosticar os pacientes no estágio 1 é considerado um grande desafio mediante as limitações ligadas aos métodos de diagnóstico disponíveis. Além disso, no estágio inicial alguns animais podem não apresentar sinais clínicos, ou mesmo que demonstre é naturalmente despercebido pelo tutor menos atento ou que acredite ser parte do processo fisiológico de envelhecimento (PAEPE, 2015).

A doença renal é uma enfermidade de grande incidência na rotina clínica, sendo diagnosticada muitas vezes no período avançado da doença, o que faz com que o tempo de sobrevida destes pacientes após o diagnóstico seja geralmente reduzido. Mesmo que não exista um tratamento específico é considerado que quanto mais rápido a doença for diagnosticada, mais fácil será aplicar o tratamento renoprotetor e a dieta renal que permitam adiar o declínio da função renal. Porém é especificamente no diagnóstico precoce que a creatinina plasmática, vista como o parâmetro de avaliação da função renal mais utilizada pelos clínicos, demonstra pouca sensibilidade. Ressaltando que pode ser alterada por fatores como dieta ou condição corporal (GUERREIRO, 2018).

Por esses motivos a procura por um biomarcador renal ideal, que seja pouco alterado por fatores endógenos ou exógenos e principalmente que possibilita diagnosticar a doença renal de forma mais precoce possível (GUERREIRO, 2018).

Segundo Guerreiro, 2018 em seu trabalho foi possível observar que vários biomarcadores renais que vem sendo estudados, mas todos apresentam vantagens e desvantagens. Da ampla variedade de biomarcadores existentes, a SDMA é a que tem despertado grande interesse pela comunidade científica. A utilização de biomarcadores mais sensíveis e específicos beneficia o diagnóstico e possibilita um prognóstico mais exato, contribuindo para uma orientação terapêutica mais apropriada e qualidade de vida dos animais com doença renal (GUEDES, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal é de grande prevalência na clínica de pequenos animais em que geralmente o paciente é diagnosticado apenas nos estágios avançados da doença. O biomarcador renal SDMA apesar de ainda estar sendo alvo de estudo na medicina veterinária vem apresentando resultados significativos na precocidade do diagnóstico da doença renal. Cada marcador tem sua função e local diferente de ação, sendo assim a melhor forma de utilizá-los seria a aplicabilidade de vários marcadores conjuntos para um melhor diagnóstico, sempre buscando a precocidade consequentemente possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente.

## REFERÊNCIAS

BODE-BÖRGER, S.M.; SCALERA, F.; KIELSTEIN, J.T.; MARTENS-LOBENHOFFER, J.; BREITHARDT, G.; FOBKER, M.; REINECKE, H. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17, 1128–1134, abril 2006.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do trato urinário. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, p. 629.

GUEDES, R. Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina. *Revista Veterinary Focus*, v. 23, n.3, p. 34-39, 2013.

GUERREIRO, L.I.C.; **Biomarcadores de função renal – o exemplo da dimetilarginina simétrica.** 90f. (Tese de Mestrado). Lisboa: Universidade de Lisboa, 2018. 30 p.

International Renal Interest Society. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com> [Acessado em: 06/2018], p. 2, 2018.

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**, 22, 317–324, abril 2008.

KAKIMOTO, Y.; AKAZAWA, S. Isolation and identification of NG, NG - and NG, N'G dimethylarginine, Nε mono -, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-δ- hydroxylysine from human urine. **The Journal of Biological Chemistry** 245 (21), 5751-5758, november 1970.

MARESCAU, B.; NAGELS, G.; POSSEMIERS, I.; DE BROE, M.E.; BECAUS, I; BILLIOUW, J.M.; LORNOY, W.; DE DEYN, P.P. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. **Metabolism**, 46 (9), 1024–1031, september 1997.

MC DERMOTT, J.R. Studies on the catabolism of N G -methylargire, NG ,N'G dimtylarginie and NG,N G dimethylarginine in the rabbit. **Biochemical Journal** 154, 179–184, january 1976.

NASCIMENTO, M.R.; LIMA, C.S; BARROS, J.C.; PADOVAN, M.; CINTRA, C.A.; AYER,I.M.; BORGES, L.P.; CRIVELLENTI, L.Z. Conceitos e Aplicabilidade dos Pincipais Biomarcadores na Nefrologia Veterinária – Revisão de Literatura. **Revista Investigação**, v.16, n.8, p. 37-43, 2017.

PAEPE, D. Early recognition of feline chronic kidney disease. **European Journal of Companion Animal Practice**, 25(3), 61-77, 2015.

POLETO, J. **Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos.** 34f. (Tese de Pós-Graduação). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016. 8p.

POLZIN, D.J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.1721-1749.

RODRÍGUEZ, O.C. Estadiamento e tratamento da doença renal crônica. In: CORTADELLAS, O. **Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina.** São Paulo: MedVet, 2012, p. 61.

SILVA, M.O.; MARCUSSO, P.F. ESTADIAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM CÃES E GATOS PELA INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS), O QUE MUDOU?. Umuarama, **XIII Semana Acadêmica de Medicina Veterinária e IX Jornada Acadêmica de Medicina Veterinária** - CCA/UEM/Umuarama-PR, p.23, 2017.

WAKIL, M.F.; MARTORELLI, C.R.; MOSKOL, P.E.; KOGIKA, M.M. **Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica.** 9f. (Tese de Pós-Graduação). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010. 2p.

VEADO, J.C.C.; TASSINI, L.E.S.; ROSA, D.B.S.K. Biomarcadores de injúria renal. **Revista VetScience Magazine**, n.11, p. 10, 2016.

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: KLEIN, B. G. Cunningham. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.460-468.