

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

YURY CARANTINO COSTA ANDRADE

SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS
COM PIOMETRA

UBERLÂNDIA-MG

2025

YURY CARATINO COSTA ANDRADE

**SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS
COM PIOMETRA**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Veterinárias.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Leandro Z. Crivellenti

UBERLÂNDIA-MG

2025

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A553
2025 Andrade, Yury Carantino Costa, 1992-
SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM
CADELAS COM PIOMETRA [recurso eletrônico] / Yury
Carantino Costa Andrade. - 2025.

Orientador: Leandro Zuccolotto Crivellenti.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências Veterinárias.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2025.254>
Inclui bibliografia.

1. Veterinária. I. Crivellenti, Leandro Zuccolotto,
1983-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências Veterinárias. III.
Título.

CDU: 619

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências Veterinárias				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico PPGCVET Nº 11/2025				
Data:	01 de abril de 2025	Hora de início:	09h:00	Hora de encerramento:	11:15
Matrícula do Discente:	12312MEV030				
Nome do Discente:	Yury Carantino Costra Andrade				
Título do Trabalho:	SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS COM PIOMETRA				
Área de concentração:	SAÚDE ANIMAL				
Linha de pesquisa:	CLÍNICA MÉDICA, CIRURGIA E MORFOLOGIA				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	AVALIAÇÕES CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DAS MOLÉSTIAS CLÍNICAS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS				

Reuniu-se por videoconferência da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, assim composta: Professores Doutores: Dr. Matheus Mاتيoli Mantovani - (FMVZ/UFU); Dr. Francisco Antônio Félix Xavier Júnior - (UECE) e Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti - (FMVZ/UFU), orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o candidato:

Aprovado

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Zuccolotto Crivellenti, Professor(a) do Magistério Superior**, em 01/04/2025, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Matheus Matioli Mantovani, Professor(a) do Magistério Superior**, em 01/04/2025, às 18:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Antônio Félix Xavier Júnior, Usuário Externo**, em 02/04/2025, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6161864** e o código CRC **ACC709B5**.

YURY CARANTINO COSTA ANDRADE

**SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS
COM PIOMETRA**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Veterinárias.

Área de concentração: Clínica Médica

Uberlândia, 01 de abril de 2025

Banca Examinadora:

Leandro Zuccolotto Crivellenti – Professor Doutor (UFU)

Matheus Matioli Mantovani – Professor Doutor (UFU)

Francisco Antônio Félix Xavier Júnior – Professor Doutor (UECE)

*Dedico este trabalho a Antonieta Estefano
Carantino (vovó), José Henrique da Costa (vovô)
e Francisca de Souza Freitas Vicente (dona
Aurenice) (in memoriam).*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder o dom da vida e da sabedoria. A Ti, Senhor, meu Pai, expresso toda a minha gratidão.

À minha família, pelo apoio incondicional e pela confiança depositada em mim ao longo da vida. Em especial, agradeço à minha mãe, minhas irmãs, meus primos, minhas tias e ao meu padrasto, cujo carinho e incentivo foram fundamentais nesta trajetória.

À Universidade Federal de Uberlândia, por proporcionar conhecimento e crescimento profissional. Sou grato a todos os professores que contribuíram para minha formação. Agradeço especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia (PPGCVET-UFU) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio essencial ao meu aprimoramento acadêmico e profissional.

Ao Hospital Veterinário da UFU e a todos os médicos veterinários residentes pelos ensinamentos e pela oportunidade de aprendizado contínuo. Um agradecimento especial à equipe da Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA) – Marian, Thaís, Laura, Victor, Nathan, Juliana, Raphaela e Carlos. Ao setor de imagem, na pessoa de Mariana, Gabriel e Isabella, e aos patologistas clínicos Leandro e Samara, expresso minha gratidão pela contribuição na realização dos exames para este projeto. Agradeço também à equipe de cirurgia (R1 e R2) pelo apoio e aprendizado, e aos enfermeiros Mari, Meire, Giovanna e Gustavo, que sempre estiveram disponíveis para ajudar. Minha gratidão a todos os colaboradores do hospital, desde os auxiliares de serviços gerais até a equipe médica e a direção, que diariamente fazem essa instituição funcionar com excelência.

À médica veterinária Suzana, por sua disponibilidade, paciência e valiosos ensinamentos. Sua contribuição foi essencial para este trabalho, e sua excelência profissional é uma inspiração. Agradeço também à Larissa Ayane pela colaboração e ajuda indispensável no desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço também ao Alef Winter pela valiosa contribuição na avaliação histopatológica deste trabalho.

Aos professores da banca examinadora: Professor Dr. Matheus, por aceitar o convite e por ser um exemplo de profissional dentro do HV, sempre buscando aprimorar a prática da medicina veterinária. Professor Dr. Felix Júnior e Dra. Luana Lopes, por participarem da banca e por suas contribuições inestimáveis para a medicina veterinária. Meu sincero agradecimento a vocês!

Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti, por todo o conhecimento transmitido dentro e fora da sala de aula, pelos conselhos, apoio e amizade. Sem sua orientação, este trabalho não teria sido possível. Sua dedicação e compromisso são inspiradores, e sou imensamente grato por tudo o que fez por mim.

À Sofia B. Crivellenti, por toda a colaboração, ensinamentos e pelas conversas enriquecedoras. Sua competência, dedicação e profissionalismo são uma inspiração.

À minha amiga e parceira de mestrado, Lara Vilela, com quem trabalhei no desenvolvimento deste projeto, juntamente com Caio Pennacchi. Obrigado pela amizade e parceria. Agradeço também à Maria Eduarda, com quem participei de diversos projetos. Juntos, nós quatro formamos os "Nefroamigos", um grupo que sempre ficará marcado na nossa história.

À minha amiga que o mestrado me deu, Anne Karoline, que esteve sempre ao meu lado durante essa jornada. Sua amizade e apoio foram fundamentais. Ela se tornou uma grande amiga, e sou imensamente grato por isso.

A todos os amigos que fiz em Uberlândia durante esses dois anos de mestrado, que compartilharam comigo tantos momentos e de quem aprendi muito. Em especial, agradeço à Hévila Barbosa, Ray César, Fernanda Nastri, Isabella Santana, Patrícia Reis, Ana Luiza, Délcio

Magalhães, Cecília Rodrigues e Luana Branco. Agradeço também a todos os outros amigos que não mencionei, mas que estão guardados no meu coração.

À Paloma de Sousa, que esteve ao meu lado durante todo esse tempo, mesmo à distância. Sua presença e apoio foram essenciais, e espero compartilhar ainda muitos momentos com você. Muito obrigado por tudo, meu amor. Te amo!

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os animais que necessitam do nosso cuidado e carinho, seres inocentes que nos ensinam sobre amor e compaixão. Prometo me dedicar ao máximo para retribuir, sempre buscando promover sua saúde e bem-estar.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	12
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 PIOMETRA	13
2.2 LESÃO RENAL AGUDA	14
2.3 BIOMARCADORES E FUNÇÃO RENAL.....	16
2.3.1 Dimetilarginina simétrica (SDMA).	17
2.3.2 Creatinina.....	18
2.3.3 Ureia.....	19
2.3.4 Densidade Urinária (DU) e Razão proteína-creatinina urinária (RPC).....	19
2.4 BIÓPSIA RENAL E HISTOPATOLOGIA.....	20
3 HIPÓTESES	21
4 OBJETIVOS.....	21
4.1 OBJETIVO GERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
REFERÊNCIAS	22
CAPÍTULO 2 – SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS COM PIOMETRA.....	28

SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS COM PIOMETRA

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada pela perda súbita e persistente da função renal, sendo quadros infecciosos, como a piometra, uma das principais causas. A avaliação da função renal envolve o uso de biomarcadores como creatinina, SDMA e ureia, que desempenham um papel fundamental na detecção de alterações renais. A densidade urinária (DU) e a razão proteína creatinina urinária (RPC) também são ferramentas essenciais para a avaliação da função e da lesão renal. Em comparação com a creatinina, a SDMA reflete a taxa de filtração glomerular (TFG) com maior precisão, sendo menos influenciada por fatores não relacionados à função renal. Este estudo busca avaliar a precocidade de duas metodologias para dosagem de SDMA, comparando-as com os níveis de creatinina em cadelas diagnosticadas com piometra e correlacionando os resultados com os achados histopatológicos renais. O objetivo é identificar a capacidade dessas metodologias na detecção de LRA e sua relação com as variações nos níveis de biomarcadores conforme o grau da LRA determinado pela histopatologia renal. O estudo também visa avaliar a precisão diagnóstica da SDMA na identificação de LRA, utilizando a histopatologia renal como padrão-ouro para o diagnóstico, comparar a precisão e a exatidão de dois métodos comerciais para a dosagem de SDMA, Catalyst One IDEXX e ELISA SDMA (Bioassay Technology Laboratory).

Palavras-chave: dimetilarginina simétrica; RPC; biópsia renal; histopatologia.

SDMA AS AN EARLY INDICATOR OF ACUTE KIDNEY INJURY IN BITCHES WITH PYOMETRA

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is characterized by the sudden and persistent loss of kidney function, with infectious conditions, such as pyometra, being one of the main causes. The evaluation of kidney function involves the use of biomarkers such as creatinine, SDMA, and urea, which play a key role in detecting renal changes. Urine specific gravity (USG) and the urine protein-creatinine ratio (UPC) are also essential tools for evaluating kidney function and injury. Compared to creatinine, SDMA reflects the glomerular filtration rate (GFR) more accurately, being less influenced by non-renal factors. This study aims to evaluate the early detection of two methodologies for measuring SDMA, comparing them with creatinine levels in female dogs diagnosed with pyometra and correlating the results with renal histopathological findings. The goal is to identify the effectiveness of these methodologies in detecting AKI and their relationship with variations in biomarker levels based on the degree of AKI as determined by renal histopathology. The study also aims to assess the diagnostic accuracy of SDMA in identifying AKI, using renal histopathology as the gold standard for diagnosis, and to compare the precision and accuracy of two commercial methods for measuring SDMA: Catalyst One IDEXX and ELISA SDMA (Bioassay Technology Laboratory).

Keywords: symmetric dimethylarginine; UPC; renal biopsy; histopathology.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada por uma perda súbita e potencialmente reversível da função renal, desde que identificada e tratada precocemente. Essa condição leva ao acúmulo de compostos nitrogenados no sangue, como ureia e creatinina, além de distúrbios hidroeletrolíticos, acidobásicos e alterações na produção urinária (Ware, 2003; Bar-Nathan et al., 2022). A condição pode afetar diferentes estruturas renais, incluindo glomérulos e túbulos, e sua progressão ocorre por meio das fases de indução, extensão, manutenção e recuperação (Plunkett, 2006).

As principais causas de LRA incluem choque hipovolêmico ou séptico, desidratação, exposição a agentes nefrotóxicos e infecções, como a piometra (Plunkett, 2006; Rimer et al., 2022). O diagnóstico baseia-se na avaliação de parâmetros bioquímicos, como a dosagem de creatinina (Harjes, 2017; Segev et al., 2024), urinálise e ultrassonografia abdominal (Banzato et al., 2016). O manejo eficaz da LRA exige a identificação precoce da causa subjacente, a correção dos distúrbios metabólicos e uma terapia de suporte individualizada (Ross, 2022).

De acordo com as diretrizes da *International Renal Interest Society* (IRIS), o diagnóstico da LRA em pequenos animais deve ser fundamentado no histórico clínico, achados laboratoriais com ênfase na creatinina sérica e na avaliação da produção urinária. No entanto, biomarcadores convencionais apresentam limitações na detecção precoce da disfunção renal, tornando necessária a investigação de alternativas mais sensíveis para o diagnóstico e monitoramento da LRA (Segev et al., 2024).

A creatinina é um biomarcador amplamente utilizada na prática clínica para identificar alterações renais, devido à sua relação com a taxa de filtração glomerular (TFG). Sua concentração sérica tende a se elevar quando ocorre uma redução superior a 75% na TFG (Michael et al., 2021). No entanto, embora o aumento da creatinina tenha boa especificidade para doenças renais, sua sensibilidade é relativamente baixa, o que pode limitar sua utilidade para um diagnóstico definitivo de comprometimento renal (Braun; Lefebvre; Watson, 2003; Michael et al., 2021).

A dimetilarginina simétrica (SDMA), por outro lado, surgiu como um novo biomarcador renal após pesquisas sobre doenças renais (Yerramilli et al., 2016). Trata-se de uma pequena molécula encontrada na circulação sanguínea, originada da degradação de proteínas (Brown, 2015; Hall et al., 2016a). Estudos demonstraram sua eficácia, sugerindo que esse biomarcador

poderia oferecer uma detecção mais sensível, precoce e confiável de lesões renais, superando outros biomarcadores convencionais, como a creatinina e ureia (Hall et al., 2014)

Considerando a relevância de identificar alterações renais em cadelas diagnosticadas com piometra e a necessidade de avaliar diferentes metodologias para análise do biomarcador SDMA. O objetivo deste estudo foi identificar a precocidade de duas metodologias que utilizam a SDMA, comparando-as com as alterações renais observadas em cadelas diagnosticadas com piometra e com os achados histopatológicos renais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PIOMETRA

A piometra é uma das doenças reprodutivas mais prevalentes em cães, caracterizada pelo acúmulo de exsudato purulento no útero, frequentemente causada por infecções bacterianas, sendo a *Escherichia coli* o agente mais comum. Embora a doença possa inicialmente apresentar sinais clínicos sutis, como polidipsia, poliúria e secreção vaginal, sua progressão pode levar a condições graves, como septicemia, tornando-se uma emergência médica (Hagman, 2022; Xavier et al., 2023).

Essa condição afeta principalmente cadelas de meia-idade a idosas, especialmente durante o diestro, fase do ciclo estral em que o hormônio progesterona reduz a contratilidade uterina e a resposta imune local, favorecendo a colonização bacteriana. Outros fatores predisponentes incluem ciclos estrais repetidos e uso de hormônios reprodutivos (Hagman, 2022; Santana; Santos, 2021).

O diagnóstico é baseado no histórico clínico, exames laboratoriais (hemograma) e de imagem, como ultrassonografia, que pode revelar alterações uterinas mesmo na ausência de secreção vaginal (Xavier et al., 2023).

A piometra é uma emergência médica que requer intervenção imediata, sendo a ovariectomia (OH) o tratamento de escolha (Turkki et al., 2023). Esse procedimento não é considerado estéril, pois, durante a remoção do útero, o conteúdo cervical pode entrar em contato com a cavidade abdominal, aumentando o risco de sepse e toxemia (Fransson et al., 2004). Embora o uso de antibióticos seja frequentemente incluído no manejo padrão da piometra, alguns pesquisadores sugerem que sua administração perioperatória deve ser restrita a animais com sinais clínicos de depressão moderada a grave (Turkki et al., 2023).

Quando indicada, a terapia antimicrobiana deve priorizar agentes eficazes contra *E. coli*, a bactéria mais comumente associada à condição (Lopes et al., 2021), com ajustes realizados

posteriormente com base nos resultados de cultura e antibiograma, além da inclusão de um suporte clínico adequado no tratamento (Hagman, 2022; Melandri et al., 2019).

Essa abordagem favorece o uso de antimicrobianos de espectro estreito, reduzindo o risco de seleção de bactérias multirresistentes (Lopes et al., 2021). Ainda assim, a necessidade do uso rotineiro de antibióticos permanece um tema controverso na literatura, e alguns autores sugerem que a terapia antimicrobiana pode não ser essencial em todos os casos, especialmente na ausência de sepse e em pacientes clinicamente estáveis (Hagman, 2022).

2.2 LESÃO RENAL AGUDA (LRA)

A LRA é caracterizada por uma perda abrupta, persistente e potencialmente reversível da função renal, desde que identificada e tratada precocemente. Independentemente de sua causa ou dos mecanismos subjacentes, essa condição resulta no acúmulo de compostos nitrogenados, como ureia e creatinina, no sangue. Essa condição provoca desequilíbrios pressóricos, hidroeletrólíticos e ácido-base, além de alterações na produção de urina, manifestando-se em anúria, oligúria e/ou poliúria (Ware, 2003; Crivellenti; Londoño; Giovaninni, 2021; Bar-Nathan et al., 2022). Dependendo da quantidade de néfrons comprometidos, pode ocorrer azotemia, caracterizada pelo acúmulo de compostos nitrogenados, como creatinina e ureia, no sangue. Em casos de comprometimento funcional leve (menos de 75% dos néfrons), as manifestações clínicas podem ser sutis ou ausentes, e a azotemia pode não estar presente (Ross, 2022).

Quando ocorre uma perda persistente da função renal, que pode durar horas ou dias, a depender da causa subjacente, há uma tendência à evolução da LRA, que é caracterizada por diferentes fases, como: Indução: período inicial em que ocorre o insulto renal e começa a disfunção. Extensão: propagação do dano, com redução da filtração glomerular. Manutenção: fase em que a disfunção renal é mais grave, ocorrendo inflamação, necrose e edema. Recuperação: etapa final, com regeneração renal e melhora da função, embora nem todos os pacientes a alcancem (Crivellenti; Londoño; Giovanni, 2021).

Entre as principais causas da LRA estão situações como choque grave, hemorragias, hipotensão, desidratação, hipovolemia, anestesia profunda, traumas, pancreatite, sepse, exposição a substâncias nefrotóxicas e causas infecciosas (Plunkett, 2006)

Os sinais clínicos observados em pacientes com LRA são frequentemente inespecíficos, incluindo letargia, depressão, anorexia, vômitos, diarreia e desidratação (Eubig et al., 2005; Rimer et al., 2022). Em casos de comprometimento renal mais grave, podem surgir manifestações adicionais, como úlceras orais e necrose na ponta da língua, frequentemente

associadas a desconforto e dificuldades nutricionais. Além disso, a encefalopatia urêmica pode ocorrer, resultando em alterações importantes no nível de consciência (Lin et al., 2019).

Alguns parâmetros bioquímicos séricos são ferramentas valiosas na avaliação e diferenciação de condições renais, como LRA e doença renal crônica (DRC). Apesar de nenhum parâmetro isolado ser definitivo, a combinação de análises melhora significativamente a precisão diagnóstica. A azotemia grave é um sinal de comprometimento renal importante, frequentemente associado a eventos agudos (LRA) ou à descompensação de uma condição pré-existente (DRC) (Harjes, 2017; Segev et al., 2024). Nos quadros agudos também pode se observar oligúria ($<1\text{ ml/kg/h}$) ou anúria (Bar-Nathan et al., 2022). Outro parâmetro de destaque é a hiperfosfatemia, que geralmente se manifesta de forma acentuada em casos de LRA devido à incapacidade renal de eliminar adequadamente o fósforo (Harjes, 2017; Segev et al., 2024).

A análise de urina, por sua vez, pode evidenciar alterações significativas, como isostenúria ou urina com densidade mínima ($< 1,020$), proteinúria, glicosúria (mesmo na ausência de hiperglicemia) e cilindrúria, indicando possíveis danos renais ativos (Crivellenti; Londoño; Giovanni, 2021). No entanto, esses marcadores são detectados em apenas cerca de 30% dos casos, limitando sua sensibilidade diagnóstica (Vaden; Levine; Breitschwerdt, 1997).

A ultrassonografia abdominal é amplamente utilizada para investigar alterações nos rins e auxiliar na diferenciação entre LRA e DRC. A aparência renal ao exame ultrassonográfico varia de acordo com a etiologia da condição. Na DRC, os rins frequentemente apresentam tamanho reduzido, contornos irregulares, corticais hiperecoicas e perda da diferenciação corticomedular (Kalantarina, 2009; Banzato et al., 2016). Já na LRA, os rins costumam manter sua arquitetura normal, apresentando aumento de tamanho (Gasser et al., 2020) e corticais hiperecoicas (Banzato et al., 2016).

Para o manejo eficaz da LRA, é essencial identificar a causa etiológica subjacente o mais cedo possível. Caso seja detectada, a causa deve ser eliminada rapidamente, preferencialmente antes do surgimento de sinais clínicos relacionados à azotemia (Bar-Nathan et al., 2022). Uma vez removido o fator desencadeante da LRA, as prioridades incluem corrigir a desidratação, restaurar os desequilíbrios eletrolíticos e normalizar a pressão arterial, se necessário (Segev et al., 2024). O monitoramento do débito urinário é fundamental, e, quando indicado, pode-se considerar o uso de diuréticos para estimular a produção de urina. Além disso, a terapia de suporte deve ser ajustada de acordo com as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, de forma individualizada (Ross, 2022).

2.3 BIOMARCADORES E FUNÇÃO RENAL

A avaliação da função renal em humanos e animais tem avançado significativamente, com a identificação de diversos biomarcadores renais ao longo dos anos. O principal objetivo dessas ferramentas é estimar a capacidade funcional dos rins, especificamente a TFG ou identificar lesões em seus componentes estruturais (glomérulos e túbulos) (Hall et al., 2015). Entre os métodos disponíveis, o método direto é reconhecido como o mais preciso, no entanto, sua aplicação na medicina veterinária é limitada devido à complexidade técnica e aos altos custos, sendo mais frequentemente utilizado em estudos acadêmicos (Von Hendy-Willson; Pressler, 2011).

Em contraste, os métodos indiretos oferecem maior praticidade e são amplamente utilizados na rotina de clínicas e hospitais veterinários. Exemplos incluem a análise de biomarcadores como creatinina (Von Hendy-Willson; Pressler, 2011), SDMA (Nabity et al., 2015) e ureia (Médaille, 2004), que desempenham um papel fundamental na avaliação da função renal. Complementando essas ferramentas, a urinálise se destaca como um exame indispensável para a análise da função renal, especialmente por meio da densidade urinária (DU). A DU reflete a capacidade dos rins de concentrar ou diluir a urina, uma habilidade diretamente relacionada à integridade de pelo menos um terço da massa renal funcional (Watson; Lefebvre; Elliott, 2015). A proteinúria é uma característica marcante das doenças glomerulares (Heiene, et al., 2007). Em cães com piometra, a alta prevalência de proteinúria sugere a presença de uma glomerulopatia significativa (Heiene; Moel; Mølmen, 2001). Além disso, a proteinúria é um importante marcador prognóstico, associado tanto ao aumento do risco de resultados adversos quanto à resposta a intervenções renoprotetoras (Lees, 2005).

A detecção tardia da LRA é um desafio clínico significativo e está relacionada a múltiplos fatores, incluindo a baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos convencionais, a apresentação inespecífica dos sinais clínicos iniciais que muitas vezes resultam em um atraso na busca por atendimento veterinário e a rápida progressão do dano renal, especialmente quando associado à exposição a agentes nefrotóxicos. Essa combinação de fatores contribui diretamente para a alta taxa de mortalidade da LRA (Cobrin et al., 2013).

Além disso, os biomarcadores tradicionalmente utilizados para avaliação da função renal, como creatinina e ureia, possuem limitações na detecção precoce da doença, uma vez que suas concentrações séricas só se elevam quando já houve uma perda funcional significativa (aproximadamente 75% dos néfrons). Da mesma forma, os marcadores urinários de lesão renal, embora promissores, ainda apresentam sensibilidade restrita na identificação precoce da LRA (Han et al., 2008).

2.3.1 Dimetilarginina simétrica

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é uma molécula gerada pela metilação intranuclear da L-arginina, um processo enzimático que ocorre em todas as células como parte do metabolismo basal. Essas moléculas são liberadas na circulação sanguínea após a proteólise (Haal et al., 2014; Hall et al., 2016a; Hokamp; Nabity, 2016).

A SDMA é eliminada predominantemente pela depuração renal, representando cerca de 90% desse processo (Hall et al., 2016b). Este biomarcador apresenta uma forte correlação com a taxa de filtração glomerular (TFG), refletindo diretamente a função renal (Jepson et al., 2008; Yerramilli et al., 2016).

Comparada à creatinina, a SDMA retrata a TFG com maior precisão, sendo menos influenciada por fatores não relacionados à função renal (Nabity et al., 2015). Além disso, a SDMA é considerada um marcador sensível para avaliar a TFG, apresentando elevação nos níveis séricos quando há uma perda aproximada de 40% da TFG, independentemente da causa subjacente (Hall et al., 2014). A interpretação conjunta das concentrações séricas de SDMA e creatinina costuma aumentar a sensibilidade no diagnóstico de alterações renais, permitindo uma detecção mais precisa dessas condições (Grauer, 2017).

Hall et al. (2014) identificaram em seu estudo uma correlação positiva significativa ($r = 0,72$) entre as concentrações séricas de SDMA e creatinina. Além disso, foi constatado que os níveis de SDMA variam inversamente com a TFG, com uma correlação negativa de ($r = -0,79$), evidenciando que a SDMA aumenta progressivamente à medida que a TFG diminui. Esses achados reforçam que a SDMA é quase inteiramente excretada pelos rins, validando seu uso como um biomarcador confiável de função renal.

A detecção precoce de disfunção renal, seja aguda ou crônica, é essencial tanto na medicina quanto na medicina veterinária. O diagnóstico precoce possibilita a adoção de medidas preventivas oportunas e a implementação de um tratamento adequado, contribuindo para melhores desfechos clínicos (Kielstein et al., 2010). Assim, a contínua investigação sobre a SDMA pode fornecer novas perspectivas para a identificação precoce e manejo da LRA, ampliando seu potencial como ferramenta diagnóstica (Harjen et al., 2021).

Protocolos validados de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) foram empregados para a quantificação das concentrações séricas de L-arginina, L-ornitina, L-citrulina, ADMA e SDMA em plasma humano ou de camundongo. (Schwedhelm et al., 2007). Os intervalos de referência para cães e gatos foram determinados de acordo com as diretrizes do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), visando otimizar

a aplicação da SDMA como ferramenta clínica na avaliação da função renal (Relford; Robertson; Clements, 2016).

A quantificação da SDMA pode ser realizada por diferentes ensaios, incluindo os métodos IDEXX disponíveis para veterinários, que apresentam um intervalo de referência de 0 a 14 $\mu\text{g/dL}$ (Rentko; Nabity; Yerramilli, 2013) e uma faixa dinâmica de 0 a 100 $\mu\text{g/dL}$ (Brans et al., 2023). No entanto, conforme as diretrizes mais recentes da IRIS e estudos atualizados sobre SDMA em cães e gatos, um valor limite de 18 $\mu\text{g/dL}$ foi estabelecido para diferenciar concentrações normais ($\text{SDMA} < 18 \mu\text{g/dL}$) de concentrações anormais ($\text{SDMA} \geq 18 \mu\text{g/dL}$) (Pelander et al., 2019; Brans et al., 2023).

2.3.2 Creatinina

A creatinina é gerada a partir da degradação da creatina e do fosfato de creatina (Braun; Lefebvre; Watson, 2003). Ela é sintetizada no fígado, rins e pâncreas, sendo posteriormente transportada para os músculos e o cérebro, onde é fosforilada para formar creatina-fosfato. Uma das principais funções dos rins é a eliminação de compostos do organismo. Em condições normais, quando os rins estão desempenhando adequadamente sua função fisiológica, eles conseguem excretar compostos nitrogenados não proteicos, como a creatinina (Motta, 2003).

A creatinina é filtrada pelos glomérulos e excretada na urina sem ser reabsorvida pelos túbulos renais (Cobrin et al., 2013), diferente da ureia, que, após a filtração glomerular, sofre reabsorção parcial nos túbulos (Braun; Lefebvre; Watson, 2003). A creatinina sérica é o biomarcador endógeno mais utilizado para a avaliação indireta da TFG (Hokamp; Nabity, 2016). Qualquer condição que reduza a TFG leva à diminuição da excreção de creatinina, resultando em acúmulo sérico e, conseqüentemente, em azotemia (Motta, 2003). Esse quadro pode estar associado à LRA, que pode ser reversível ou irreversível, dependendo da evolução do dano renal (Gowan, 2012). Dessa forma, a concentração sérica de creatinina reflete diretamente a função renal (Cobrin et al., 2013), acompanhando a progressão e a gravidade da doença (Motta, 2003).

A creatinina sérica é um biomarcador fundamental para o estadiamento LRA em cães. O estadiamento é feito com base nos níveis de creatinina. No estágio I ($<1,6 \text{ mg/dL}$), a LRA é não azotêmica, caracterizada por um aumento progressivo da creatinina de até 0,3 mg/dL dentro de 48 horas. No estágio II (1,6-2,5 mg/dL), a LRA é considerada leve, com aumento azotêmico progressivo da creatinina. O estágio III (2,6-5,0 mg/dL) reflete uma LRA moderada a grave, com agravamento da azotemia. No estágio IV (5,0-10 mg/dL) e no estágio V ($>10 \text{ mg/dL}$), a

LRA é grave, com severidade crescente da azotemia e insuficiência renal funcional (IRIS, 2016).

2.3.3 Ureia

A ureia é produzida no fígado a partir da amônia e do bicarbonato, sendo as principais fontes de amônia provenientes da metabolização de proteínas endógenas, exógenas (alimentos) e da ação metabólica de bactérias intestinais (Weiner; Mitch; Sands, 2014). Após sua formação, a ureia é livremente filtrada pelos glomérulos, com uma parte significativa reabsorvida pelos túbulos renais, um processo que pode variar conforme o estado de hidratação e o fluxo sanguíneo renal (Klein; Blount; Sands, 2011). A avaliação da ureia é amplamente utilizada na prática clínica devido à sua relevância como marcador indireto da função renal (Médaille, 2004).

Embora seja um parâmetro amplamente utilizado, a concentração sérica de ureia sofre influência de diversos fatores não renais, como dieta, catabolismo proteico e estado metabólico, o que limita sua capacidade de refletir com precisão a TFG (Weiner, Mitch e Sands, 2014). O aumento dos níveis séricos de ureia está associado ao acúmulo de metabólitos nitrogenados e outras substâncias tóxicas derivadas do metabolismo do nitrogênio, muitas das quais contribuem para as manifestações clínicas da toxemia urêmica. Sua importância clínica reside mais na correlação com o desenvolvimento de uremia e suas manifestações (Foris; Bashir, 2024).

2.3.4 Densidade urinária e RPC

A densidade urinária (DU) é definida pela relação entre a densidade da urina e a da água deionizada (Mortier et al., 2023), sendo um indicador da capacidade renal de concentrar ou diluir a urina (Watson; Lefebvre; Elliott, 2015). Clinicamente, a DU é usada para avaliar a função renal e pode sinalizar doenças renais, endócrinas ou outras condições (Mortier et al., 2023). É influenciada pelo número, peso e tamanho das partículas dissolvidas na urina, sendo um parâmetro precoce na detecção de alterações renais, mesmo na ausência de azotemia (Reppas; Foster, 2016).

A interpretação deve levar em consideração fatores como hidratação, eletrólitos, medicações e fluidoterapia, pois glicosúria e proteinúria podem causar falsos aumentos nos valores (Piech; Wycislo, 2019).

A DU é um parâmetro fundamental na avaliação da função renal, permitindo a classificação da urina em diferentes categorias. A urina isostenúrica apresenta valores entre 1,008 e 1,012,

sendo equivalente ao ultrafiltrado glomerular. Essa condição pode indicar nefropatia, especialmente quando associada à azotemia (Piech; Wycislo, 2019; Crivellenti; Alvarenga, 2021). Quando a DU é inferior ou igual a 1,007, a urina é considerada hipostenúrica, refletindo um aumento na eliminação de água pelos rins (Reppas; Foster, 2016). Já a urina hiperestenúrica, com valores superiores a 1,030, indica a capacidade renal de reabsorver água de maneira eficiente, sendo esperado que cães saudáveis apresentem DU acima desse valor (Crivellenti; Alvarenga 2021).

Embora a variação na DU não indique necessariamente disfunção renal, sua análise requer atenção clínica, especialmente quando anormalidades persistem. Por ser um exame simples, acessível e de baixo custo, coletas seriadas são recomendadas para confirmar alterações e excluir flutuações fisiológicas ao longo do dia (Watson; Lefebvre; Elliott, 2015).

A proteinúria, caracterizada pela presença excessiva de proteínas na urina, é um marcador importante para avaliar lesão renal. Quantificada por meio da razão proteína creatinina urinária (RPC), permite classificar os animais como não proteinúricos ($< 0,2$), proteinúricos limítrofes ($0,2$ a $0,4$) ou proteinúricos ($> 0,4$), conforme critérios da IRIS. Sua avaliação é fundamental para monitorar doenças renais e outras condições associadas, sendo um parâmetro prognóstico significativo (Fidalgo; Leal; Duarte-correia, 2022).

2.4 BIÓPSIA RENAL E HISTOPATOLOGIA

Em algumas situações, distinguir entre a LRA e a DRC pode ser desafiador, tornando a biópsia renal uma ferramenta indispensável para o diagnóstico definitivo. No entanto, sua indicação deve considerar cuidadosamente os benefícios esperados em relação aos riscos e custos envolvidos no procedimento (Crivellenti; Londoño; Giovanni, 2021; Segev et al., 2024). A biópsia renal é recomendada especialmente quando seus resultados têm o potencial de influenciar significativamente a abordagem terapêutica (Segev et al., 2024).

Uma boa avaliação renal pela histopatologia exige a coleta de amostras adequadas, contendo um número mínimo de cinco glomérulos, sem a presença de artefatos ou fragmentações que possam comprometer a análise. Essa recomendação é fundamental para garantir a representatividade da amostra e a precisão do diagnóstico (Vaden, 2005).

A avaliação histológica renal, na maioria dos casos, requer uma abordagem integrada que combine os achados obtidos por diferentes técnicas diagnósticas, como a microscopia de luz, a imunofluorescência e a microscopia eletrônica (Crivellenti et al., 2016). Essa abordagem multidimensional é particularmente importante no diagnóstico e classificação das glomerulopatias (Cianciolo et al., 2016; Crivellenti et al., 2016), onde alterações estruturais

específicas, depósitos imunológicos e mudanças ultraestruturais desempenham um papel essencial (Vaden, 2004). Essa integração de técnicas amplia a precisão diagnóstica e facilita a identificação de lesões específicas. A avaliação histopatológica das amostras de biópsia da cortical renal de animais com LRA pode revelar graus variados de necrose tubular (Finn, 1990).

Pesquisas anteriores em histopatologia renal demonstram concordância quanto à variação na gravidade das lesões tubulointersticiais relacionadas à piometra. Por outro lado, ainda há divergências quanto às características das alterações glomerulares (Heiene et al., 2007). Durante décadas, afirmou-se a hipótese de que uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos estava envolvida nos casos de piometra (Stone et al., 1988). Entretanto, com o uso de microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica, (Stone et al., 1988) não identificaram sinais compatíveis com glomerulonefrite. Os autores inclusive relataram que as alterações glomerulares observadas em cadelas com piometra não diferiram nas ocorrências em cães com controles de altura de idade semelhantes. Já nos estudos de (Heiene et al., 2007) foram descritas alterações compatíveis apenas com glomeruloesclerose em animais com piometra.

3 HIPÓTESES

Supõe-se que a avaliação da SDMA e da creatinina seja igualmente eficaz na detecção de LRA e na identificação de possíveis variações nos seus valores de acordo com o grau de LRA, conforme determinado pela histopatologia renal. Além disso, espera-se que os valores da SDMA obtidos pela técnica Catalyst One SDMA IDEXX não apresentem diferenças em relação aos valores da SDMA obtidos pela técnica de ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Xangai, China).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a precocidade de duas metodologias que utilizam a SDMA, comparando-as com as alterações renais observadas em cadelas diagnosticadas com piometra e com os achados histopatológicos renais.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a precisão diagnóstica da SDMA na identificação de LRA, utilizando a histopatologia renal como padrão-ouro para o diagnóstico;

Comparar a precisão e a exatidão de dois métodos comerciais para a dosagem de SDMA, o Catalystr One IDEXX e o ELISA SDMA (Bioassay Technology Laboratory);

Avaliar as variáveis creatinina, ureia, SDMA, DU e RPC em cadelas diagnosticadas com piometra, utilizando a histopatologia renal como método padrão-ouro.

Identificar as principais lesões renais em cadelas com piometra por meio de avaliação histopatológica utilizando microscopia de luz, classificando-as em diferentes graus de gravidade.

REFERÊNCIAS

BANZATO, T. et al. Relationship of diagnostic accuracy of renal cortical echogenicity with renal histopathology in dogs and cats, a quantitative study. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, dez. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0941-z>

BAR-NATHAN, M. et al. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 3, p. 1024–1031, 1 maio 2022. <https://doi.org/10.1111/jvim.16435>

BRANS, M. et al. Effect of storage temperature and time on measurement of serum symmetric dimethylarginine concentration using point-of-care and commercial laboratory analyzers in cats and dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 37, n. 5, p. 1794–1805, 11 ago. 2023. <https://doi.org/10.1111/jvim.16811>

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J. Creatinine in the Dog: A Review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 162–179, dez. 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x>

BROWN, S. A. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs. **International Renal Interest Society (IRIS)**, 2015.

CIANCIOLO, R. E. et al. World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: Classification of Glomerular Diseases in Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 53, n. 1, p. 113–35, 1 jan. 2016. <https://doi.org/10.1177/0300985815579996>

COBRIN, A. R. et al. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, n. 12, p. 647–655, 24 out. 2013. <https://doi.org/10.1111/jsap.12150>

CRIVELLENTI LZ. et al. Prevalence of Glomerulopathies in Canine Mammary Carcinoma. **PLOS ONE**, v. 11, n. 10, p. 0164479, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164479>

CRIVELLENTI, L. Z.; LODOÑO, L. A.; GIOVANINNI, L. H. Lesão Renal Aguda. In: CRIVELLENTI, L. Z.; GIOVANINNI, L. H. (Org.). **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: MedVet, 2021. Cap. 18, p. 353-373.

CRIVELLENTI, L. Z.; ALVARENGA, A.W.O. Urinálise. In: CRIVELLENTI, L. Z.; GIOVANINNI, L. H. (Org.). **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: MedVet, 2021. Cap. 7, p. 132-179.

EUBIG, P. A. et al. Acute Renal Failure in Dogs After the Ingestion of Grapes or Raisins: A Retrospective Evaluation of 43 Dogs (1992-2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 5, p. 663–674, set. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02744.x>

FRANSSON, B. A. et al. C-reactive Protein in the Differentiation of Pyometra From Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra in Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 5, p. 391–399, 1 set. 2004. <https://doi.org/10.5326/0400391>

FIDALGO, M. L; LEAL, R. O.; DUARTE-CORREIA, J. H. Urinary Protein/Creatinine Ratio in Feline Medicine: Reasons to Perform It and Its Role in Clinical Practice. **A Retrospective Study**. v. 12, n. 12, p. 1575–1575, 18 jun. 2022. <https://doi.org/10.3390/ani12121575>

FINN, W. F. Diagnosis and management of acute tubular necrosis. **Med. Clin. North America**, v. 74, p. 873-872, 1990. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30523-5)

FORIS, L. A.; BASHIR, K. **Uremia**. 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441859/>>. Acesso em: 04 fev. 2024.

GASSER, B. et al. Clinical and ultrasound variables for early diagnosis of septic acute kidney injury in bitches with pyometra. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2 jun. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65902-4>

GOWAN, R. A. et al. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. **Journal of feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 12, p. 876-881, 2012. <https://doi.org/10.1177/1098612X12454418>

GRAUER, G. F. Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs & cats: International renal interest society recommendations. **Today's Veterinary Practice**, v.7, n.1, p. 40-53, jan-fev, 2017.

HAGMAN, R. Pyometra in Small Animals 2.0. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 52, n. 3, p. 631–657, maio 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.004>

HALL, J. A. et al. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1676–1683, 17 set. 2014. <https://doi.org/10.1111/jvim.12445>

HALL, J. A. et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 808–814, 24 abr. 2015. <https://doi.org/10.1111/jvim.12607>

HALL, J. A. et al. Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Dogs. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153653, 18 abr. 2016a. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153653>

HALL, J. A. et al. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p.794-802, maio 2016b. <https://doi.org/10.1111/jvim.13942>

HAN, W. K. et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. **Kidney International**, v. 73, n. 7, p. 863–869, abr. 2008. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002715>

HARJES, L. M. et al. Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 784–790, 1 maio 2017. <https://doi.org/10.1111/jvim.14707>

HARJEN, H. J. et al. Serial serum creatinine, SDMA and urinary acute kidney injury biomarker measurements in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). **BMC Veterinary Research**, v. 17, n. 1, 12 abr. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02851-8>

HEIENE, R.; MOE, L.; MØLMEN, G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 70, n. 2, p. 129–137, abr. 2001. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2000.0451>

HEIENE, R. et al. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 1, 4 maio 2007. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-49-13>

HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 28–56, 26 fev. 2016. <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI) 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html>. [Acessado em: 12/2024].

JEPSON, R. E. et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine, l-Arginine, and Nitrite/Nitrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease and Hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 317–324, mar. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0075.x>

KALANTARINIA, K. Novel Imaging Techniques in Acute Kidney Injury. **Current Drug Targets**, v. 10, n. 12, p. 1184–1189, 1 dez. 2009. <https://doi.org/10.2174/138945009789753246>

KIELSTEIN, J. T. et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 1, p. 324–328, 9 jul. 2010. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq395>

KLEIN, J. D.; BLOUNT, M. A.; SANDS, J. M. Urea Transport in the Kidney. **Comprehensive Physiology**, v.1, n 2, abr. 2011. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2011.tb00342.x>

LEES, G. E. et al. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 377–385, maio 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02713.x>

LIN, Y.T. et al. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 20388, 31 dez. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57004-7>

LOPES, C. E. et al. Pet Pyometra: Correlating Bacteria Pathogenicity to Endometrial Histological Changes. **Pathogens**, v. 10, n. 7, p. 833, 2 jul. 2021. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070833>

MÉDAILLE, C. et al. Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 51, n. 3, p. 119–123, 1 abr. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2004.00616.x>

MELANDRI, M. et al. Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. **Journal of Veterinary Science**, v. 20, n. 4, 2019. <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e39>

MICHAEL, H. T. et al. A longitudinal study of the persistence of increased creatinine and concordance between kidney biomarkers in cats and dogs. **The Veterinary Journal**, v. 276, p. 105729, out. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105729>

MORTIER, F. et al. Biological variation of urinary protein: Creatinine ratio and urine specific gravity in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 37, n. 6, p. 2261–2268, 12 out. 2023. <https://doi.org/10.1111/jvim.16881>

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações**. 4 ed. Porto Alegre: Médica Missau. v. 15, 2003. p. 237-240.

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. 1036–1044, 16 jun. 2015. <https://doi.org/10.1111/jvim.12835>

PELANDER, L. et al. Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 630–639, 21 fev. 2019. <https://doi.org/10.1111/jvim.15445>

PIECH, T. L.; WYCISLO, K. L. Importance of Urinalysis. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 49, n. 2, p. 233–245, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.10.005>

PLUNKETT, S. J. **Procedimentos de emergência em pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 204-210.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Vet Clin. North Am. Small Anim. Pract**, v. 6, n. 6, p.941-960, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.010>

RENTKO, V.; NABITY, M.; YERRAMILI, M. Determination of serum symmetric dimethylarginine reference limit in clinically healthy dogs [abstract]. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, 1 jan. 2013.

REPPAS, G.; FOSTER, S. F. Practical urinalysis in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 5, p. 373–385, maio 2016. <https://doi.org/10.1177/1098612X16643249>

RIMER, D. et al. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 2, p. 609–618, 1 mar. 2022. <https://doi.org/10.1111/jvim.16375>

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, abr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.005>

SANTANA, C.; SANTOS, R. Canine pyometra – an update and revision of diagnostic terminology. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 31 mar. 2021. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v14i1p1-8>

SCHWEDHELM, E. et al. High-throughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of arginine and dimethylated arginine derivatives in human and mouse plasma. **Journal of Chromatography B**, v. 851, n. 1-2, p. 211–219, maio 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.11.052>

SEGEV et al. International Renal Interest Society best practice consensus guidelines for the diagnosis and management of acute kidney injury in cats and dogs. **The Veterinary Journal**, v. 305, p.106068, 1 fev. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106068>

STONE, E. A. et al. Renal dysfunction in dogs with pyometra. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 193, n. 4, p. 457–64, Autumn 1988. <https://doi.org/10.2460/javma.1988.193.04.457>

TURKKI, O. M. et al. Postoperative complications and antibiotic use in dogs with pyometra: a retrospective review of 140 cases (2019). **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 65, n. 1, 6 mar. 2023. <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00670-5>

VADEN, S. L. Renal biopsy of dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 11–22, fev. 2005. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.003>

VADEN, S. L. Renal biopsy: methods and interpretation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 4, p. 887–908, jul. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.03.010>

VADEN, S. L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E. B. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 58–64, mar. 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x>

VON HENDY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 156–165, 1 maio 2011. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.006>

WARE, W. A. Distúrbios do trato urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 3. ed. Rio de Janeiro: **WB Saunders**, 2003. p. 583- 597.

WATSON, A. D. J., LEFEBVRE, H. P., ELLIOTT, J. Using urine specific gravity. **International Renal Interest Society (IRIS)**, 2015. Disponível em: <https://www.iris-kidney.com/urine-specific-gravity>. Acesso: 21 dez. 2024.

WEINER, I. D.; MITCH, W. E.; SANDS, J. M. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 8, p. 1444–1458, 30 jul. 2014. <https://doi.org/10.2215/CJN.10311013>

XAVIER, R. G. C. et al. Canine Pyometra: A Short Review of Current Advances. **Animals**, v. 13, n. 21, p. 3310, 1 jan. 2023. <https://doi.org/10.3390/ani13213310>

YERRAMILI, M. et al. Kidney disease and the nexus between chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnosis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 6, pp. 961-993, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>

CAPÍTULO 2 – SDMA COMO INDICADOR PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM CADELAS COM PIOMETRA

RESUMO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma condição caracterizada pela perda súbita da função renal, que pode ser reversível. O diagnóstico da LRA é baseado nos níveis de creatinina sérica e no débito urinário, no entanto, esses parâmetros têm limitações. A SDMA correlaciona-se bem com a taxa de filtração glomerular e é capaz de refletir alterações na função renal antes que os níveis de creatinina se alterem. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia de duas metodologias baseadas na avaliação da SDMA para detectar alterações renais em cadelas com piometra e relacionar essas alterações aos achados histopatológicos renais. O estudo incluiu 47 cadelas diagnosticadas com piometra, que foram divididas em dois grupos experimentais: Grupo 1 (SDMA IDEXX), composto por 20 cadelas, e Grupo 2 (SDMA ELISA), com 27 cadelas. Para análise histopatológica, amostras de tecido renal foram coletadas durante a ovariectomia terapêutica. A análise estatística foi realizada utilizando o teste de Kruskal-Wallis para comparar os grupos, e a correlação de Pearson foi aplicada para verificar as relações entre os parâmetros avaliados. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Em relação à avaliação histopatológica, observou-se que no Grupo 1, 40% das cadelas apresentaram lesões renais discretas, 40% moderadas e 20% severas. No Grupo 2, 29,6% apresentaram lesões discretas, 29,6% moderadas e 40,8% severas. No que diz respeito aos exames laboratoriais, não foram observadas diferenças nas variáveis laboratoriais, como creatinina, ureia e densidade urinária (DU) entre as categorias de lesão renal no Grupo 1. Contudo, a RPC e a SDMA foram mais altas no grupo com lesões severas. No Grupo 2, as variáveis como creatinina, ureia, SDMA e DU também não apresentaram diferenças estatísticas significativas, mas, assim como no Grupo 1, a RPC foi mais alta nas cadelas com lesões renais severas. Em conclusão, a SDMA, especialmente quando avaliada pelo método IDEXX, se mostrou um marcador sensível e eficaz para diferenciar a gravidade das lesões renais em cadelas com piometra, em comparação ao teste ELISA. Além disso, a RPC também se destacou como um marcador eficaz na detecção precoce das lesões renais, apresentando diferenças significativas conforme o grau de lesão identificado na histopatologia.

Palavras-chave: Dimetilarginina simétrica; RPC; biópsia renal; histopatologia

SDMA AS AN EARLY INDICATOR OF ACUTE KIDNEY INJURY IN BITCHES WITH PYOMETRA

ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is a condition characterized by the sudden loss of kidney function, which can be reversible. The diagnosis of AKI is based on serum creatinine levels and urine output; however, these parameters have limitations. SDMA correlates well with the glomerular filtration rate and is capable of reflecting changes in kidney function before creatinine levels change. This study aimed to compare the effectiveness of two SDMA-based methodologies to detect renal changes in bitches with pyometra and correlate these changes with renal histopathological findings. The study included 47 bitches diagnosed with pyometra, divided into two experimental groups: Group 1 (SDMA IDEXX), consisting of 20 bitches, and Group 2 (SDMA ELISA), with 27 bitches. For histopathological analysis, renal tissue samples were collected during therapeutic ovariohysterectomy. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test to compare the groups, and Pearson's correlation was applied to assess the relationships between the evaluated parameters. Differences were considered significant when $p < 0.05$. Regarding histopathological evaluation, it was observed that in Group 1, 40% of the bitches had discrete renal lesions, 40% had moderate lesions, and 20% had severe lesions. In Group 2, 29.6% had discrete lesions, 29.6% had moderate lesions, and 40.8% had severe lesions. Regarding laboratory tests, no differences were observed in laboratory variables such as creatinine, urea, and urine density (UD) between the renal lesion categories in Group 1. However, RPC and SDMA were higher in the group with severe lesions. In Group 2, variables such as creatinine, urea, SDMA, and UD also showed no statistically significant differences, but, as in Group 1, RPC was higher in bitches with severe renal lesions. In conclusion, SDMA, especially when evaluated by the IDEXX method, proved to be a sensitive and effective marker for differentiating the severity of renal lesions in bitches with pyometra, compared to the ELISA test. Additionally, RPC also stood out as an effective marker for early detection of renal lesions, showing significant differences according to the degree of lesion identified in histopathology.

Keywords: Symmetric dimethylarginine; UPC; renal biopsy; histopathology.

1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome caracterizada pela perda súbita e potencialmente reversível da função renal (Rimer et al., 2022), exigindo um diagnóstico rápido e preciso para a adequada avaliação prognóstica (Nivy et al., 2021). Essa condição pode resultar no acúmulo de metabólitos nitrogenados no sangue (azotemia), além de causar distúrbios hidroeletrólíticos e alterações na produção da urina (IRIS, 2016; Rimer et al., 2022). Atualmente, o diagnóstico e o estadiamento da LRA são baseados, principalmente, nos níveis séricos de creatinina e débito urinário (Segev et al., 2024). No entanto, esses parâmetros apresentam limitações, pois a creatinina tem baixa sensibilidade para detectar disfunções renais em estádios iniciais, tornando a identificação precoce da LRA um desafio clínico (Braun; Lefebvre; Watson, 2003; Rimer et al., 2022).

Biomarcadores emergentes têm sido investigados para aprimorar a detecção precoce de disfunções renais (Cobrin et al., 2013), incluindo as dimetilargininas, descritas pela primeira vez em 1970, quando foram isoladas na urina humana (Kakimoto; Akazawa, 1970). Entre essas moléculas, destacam-se a dimetilarginina simétrica (SDMA), a dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a monometilarginina (MMA), que são produtos da metilação intranuclear da L-arginina, um processo mediado por enzimas. Essas substâncias são liberadas na circulação sanguínea após a proteólise, um mecanismo essencial do metabolismo celular presente em todas as células (Haal et al., 2014; Brown, 2015; Hall et al., 2016a). Tanto a SDMA quanto a ADMA são aminoácidos não proteinogênicos com efeitos tóxicos, e, nas últimas décadas, foram associadas a diversas doenças humanas (Tain; Hsu, 2017).

A SDMA, em particular, tem se destacado como um biomarcador promissor da função renal na veterinária (Ernst et al., 2018). É eliminada predominantemente pela depuração renal, representando cerca de 90% desse processo (Hall et al., 2016b). Além disso, apresenta uma forte correlação com a taxa de filtração glomerular (TFG), refletindo indiretamente a função renal (Jepson et al., 2008; Yerramilli et al., 2016). Essas características fazem da SDMA um marcador mais precoce e sensível às alterações na TFG do que a creatinina, permitindo a identificação de perdas na função renal ainda em estádios iniciais da doença renal crônica (DRC) (Nabity et al., 2015; Hall et al., 2016b;).

Embora a maioria dos estudos tenha investigado a SDMA no contexto da DRC (Nabity et al., 2015; Relford; Robertson; Clements, 2016), investigações mais recentes começaram a

explorar seu papel na detecção da LRA (Harjen et al., 2021; Loane et al., 2022). Esse cenário é complexo, uma vez que existem variações metodológicas significativas na mensuração da SDMA (Marynissen et al., 2024) além de diferentes tipos de enfermidades (Abrams-Ogg et al., 2017). Ademais, frequentemente esses estudos não realizam comparações com a biópsia renal para validar a precocidade do diagnóstico.

O objetivo deste estudo foi identificar a precocidade de duas metodologias que utilizam a SDMA, comparando-as com as alterações renais observadas em cadelas diagnosticadas com piometra e com os achados histopatológicos renais.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado com a devida aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), seguindo todas as normas éticas aplicáveis. O protocolo nº 23117.082171/2022-5 foi utilizado para os animais do Grupo 1 (SDMA IDEXX), e o experimento foi conduzido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Para os animais do Grupo 2 (SDMA ELISA), o estudo foi aprovado sob o protocolo nº 04649/19 na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP/Jaboticabal.

2.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS E LOCAL DO ESTUDO

Este estudo incluiu 47 cadelas diagnosticadas com piometra, que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: dados compatíveis obtidos por meio da anamnese (como cio recente, uso de progestágenos, secreção vaginal, abdômen distendido, apatia, hiporexia/anorexia e êmese), além de exames de imagem ultrassonográfica que mostraram o útero aumentado de tamanho com conteúdo em seu interior, juntamente com cultura bacteriana positiva do material uterino. Destes, 20 animais foram selecionados no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, enquanto os outros 27 foram provenientes da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP/Jaboticabal, após a autorização dos tutores para participação no estudo, os animais foram acompanhados durante o período experimental de 24 a 48 horas, desde a consulta clínica e diagnóstico, estabilização clínica, realização da ovariectomia terapêutica, e acompanhamento no pós-operatório. Foram excluídos do experimento todos os animais que apresentaram sinais clínicos e físicos indicativos de outras doenças crônicas e/ou endocrinopatias.

2.2 OBTENÇÃO DE DADOS E REGISTRO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

Os parâmetros fisiológicos avaliados durante o exame físico incluíram a frequência cardíaca (FC) e a frequência respiratória (FR), obtidas por meio da auscultação com estetoscópio e registradas em batimentos por minuto (bpm) e movimentos por minuto (mpm), respectivamente, coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar (TPC), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura corporal (T°C).

2.3 GRUPO EXPERIMENTAL

Cinquenta e uma cadelas diagnosticadas com piometra foram selecionadas para o experimento. No entanto, quatro foram excluídas com base nos critérios de exclusão. Os critérios de inclusão para o estudo foram estabelecidos com base no diagnóstico confirmado para piometra por meio dos achados da anamnese, exame físico e ultrassonografia abdominal realizados. Já os critérios de exclusão consideraram a presença de doenças concomitantes, sejam elas suspeitas ou confirmadas, que pudessem interferir nos resultados ou na avaliação clínica.

Assim, as 47 cadelas restantes foram inicialmente distribuídas em dois grupos: grupo 1 em que a concentração de SDMA foi avaliada pelo método Catalyst One IDEXX (20 cadelas). e o grupo 2 em que a avaliação foi realizada pelo método ELISA (27 cadelas). Dentro de cada grupo, as cadelas foram classificadas em três categorias experimentais com base no grau de lesão renal, conforme avaliado pela histopatologia renal. As categorias foram definidas da seguinte forma: Discreto (D): cadelas com somatória de pontuação das lesões igual ou inferior a 2; Moderado (M): cadelas com somatória de pontuação das lesões igual a 3 ou 4; Severo (S): cadelas com somatória de pontuação das lesões igual ou superior a 5.

2.4 COLETA E ENVIO DAS AMOSTRAS

Foi realizada a coleta de sangue por meio de venopunção. Todas as amostras destinadas às análises foram devidamente identificadas, contendo o número de registro do animal. As amostras foram acondicionadas em tubos com anticoagulante para a avaliação hematológica e em tubos sem anticoagulante para a avaliação bioquímica. Após a obtenção do soro sanguíneo, uma parte da amostra foi utilizada para a dosagem de creatinina sérica [mg/dL], ureia [mg/dL] e SDMA [µg/dL].

As análises bioquímicas (creatinina (mg/dL) e ureia (mg/dL), foram realizadas através de analisador automático (Labmax plenno, LabTest, Brasil) utilizando kits comerciais deste

equipamento, conforme as orientações do fabricante. O intervalo de referência predefinido foi <1,6 mg/dL).

Para a análise da SDMA, amostras de sangue de 20 cadelas foram processadas no analisador bioquímico Catalyst One IDEXX, utilizando o teste SDMA IDEXX (Grupo 1), com os resultados expressos em $\mu\text{g/dL}$. As demais 27 amostras foram analisadas por meio do teste ELISA (Grupo 2), validado para cães (Bioassay Technology Laboratory, Xangai, China), seguindo as recomendações do fabricante. O valor de referência para as concentrações séricas de SDMA em cães saudáveis é inferior a 14 $\mu\text{g/dL}$.

As amostras de urina foram coletadas por meio de cistocentese no transcúrgico e analisadas quanto à densidade urinária utilizando um refratômetro. A RPC foi determinada com o auxílio de um analisador automático (Labmax Plenno, LabTest, Brasil).

Os animais foram submetidos à biópsia renal durante o ato cirúrgico de ovariectomia terapêutica, conforme descrito por Crivellenti et al. (2016). As amostras do tecido renal foram coletadas da porção medial do rim esquerdo utilizando agulha cortante tipo Tru-Cut® 16Gx150mm, com posterior compressão local para hemostasia e fechamento da cavidade abdominal, conforme descrito na literatura. A monitorização de possíveis complicações decorrentes da biópsia foi realizada por ultrassonografia e mensuração do hematócrito durante um período de 24 horas, com o objetivo de detectar quaisquer complicações.

O tecido renal coletado foi fixado em formalina a 10% e enviado para processamento histotécnico, sendo cortado em secções de 2-3 μm de espessura. Foram utilizados quatro tipos de corantes diferentes para avaliação renal: Hematoxilina e Eosina (HE), Ácido Periódico de Schiff (PAS), Prata de Metenamina de Jones (JMS) e Tricrômio de Masson (TRI).

2.5 HISTOPATOLOGIA

O material resultante da biópsia foi analisado por um patologista experiente, sem conhecimento prévio sobre as condições clínicas do animal. Foram avaliados os compartimentos glomerular, tubular e intersticial. A gravidade das lesões em cada compartimento, incluindo as alterações individuais e sua extensão, foi analisada de acordo com os escores propostos pela Iniciativa de Patologia Renal da Associação Mundial de Veterinários de Pequenos Animais, de acordo com o consenso do WSAVA-RSSG (Cianciolo et al., 2016).

Os exames histopatológicos foram avaliados e divididos em três grupos: discreto (D), moderado (M) e severo (S) com base nas lesões histopatológicas renais, utilizando a histopatologia como padrão-ouro. As lesões foram classificadas com base em sua severidade,

considerando parâmetros histopatológicos como lesão tubular, fibrose, atrofia, infiltrado inflamatório, espessamento da membrana basal, infiltrado periglomerular e esclerose. Cada uma dessas alterações foi pontuada conforme o grau de gravidade observado, permitindo uma avaliação detalhada e padronizada do comprometimento renal.

Os grupos foram organizados da seguinte maneira: grupo discreto (D): este grupo incluiu cadelas diagnosticadas com piometra que apresentaram uma somatória de pontuação igual ou inferior a 2, conforme avaliação histopatológica, considerada o padrão-ouro; grupo moderado (M): integraram este grupo as cadelas diagnosticadas com piometra que apresentaram uma somatória de pontuação das lesões entre 3 e 4, conforme os critérios estabelecidos pela avaliação histopatológica; grupo severo (S): foram incluídas as cadelas diagnosticadas com piometra cuja somatória de pontuação das lesões foi igual ou superior a 5, de acordo com os achados obtidos na histopatologia. Essa classificação dos grupos baseia-se na gravidade das lesões histopatológicas, permitindo uma análise comparativa detalhada entre os diferentes graus de acometimento de lesão.

3. ESTATÍSTICA

Para a análise estatística entre os grupos discreto (D), moderado (M) e severo (S), subdivididos em grupo 1 e grupo 2 (D1, D2, M1, M2, S1 e S2), foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar as diferenças entre os grupos, um método não paramétrico empregado para comparar múltiplos grupos independentes. A escolha desse teste foi motivada pela ausência de normalidade dos resíduos, verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ($p < 0,05$), e pela falta de homogeneidade de variâncias entre os grupos, confirmada pelo teste de Bartlett ($p < 0,05$). Essas condições inviabilizam o uso de testes paramétricos, como a análise de variância (ANOVA).

Entretanto, quando os dados apresentam distribuição normal e as variâncias entre os grupos são homogêneas, a ANOVA é o método preferido para a comparação de múltiplos grupos. Neste caso, as comparações múltiplas são realizadas utilizando o teste de Tukey, permitindo identificar quais grupos diferem significativamente entre si. Para avaliar a relação entre os parâmetros analisados, foi aplicada a correlação de Pearson. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software R, versão 4.2.2 (R Core Team, 2024).

4. RESULTADOS

No grupo 1 foram analisadas 20 cadelas de diferentes raças, com idades variando entre 4 e 16 anos (média de 8,2 anos). A distribuição das raças revelou maior prevalência de cães sem raça definida (SRD) (n = 6, 30%), seguidos por Shih-tzu (n = 5, 25%). As raças Pinscher, Poodle e Rottweiler apresentaram a mesma frequência, correspondendo a 10% cada (n = 2). As demais raças incluíram Pug, Maltês e Pit Bull, cada uma representando 5% da amostra (n = 1).

O Grupo 2 foi composto por 27 cães de diferentes raças, com maior prevalência de animais sem raça definida (SRD) (n = 11, 40,7%). A segunda raça mais frequente foi Poodle (n = 4, 14,8%), seguida por Pequinês, Labrador e Bulldog Inglês, cada um correspondendo a 7,4% (n = 2). As demais raças incluíram Yorkshire Terrier, Maltês, Fila Brasileiro, Pug, Pinscher e Golden Retriever, cada uma representando 3,7% da amostra (n = 1). A idade dos animais variou entre 3 e 16 anos, com uma média de 8,74 anos. Assim como no Grupo 1, a amostra foi composta predominantemente por cães adultos e idosos.

4.1 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Nos dois grupos avaliados, os animais foram classificados de acordo com a pontuação obtida: No Grupo 1, 40% dos animais (8 de 20) foram classificados na categoria discreta, apresentando uma somatória de até 2 pontos. O mesmo percentual (8 de 20) foi observado na categoria moderada, com pontuações entre 3 e 4 pontos. Já 20% dos animais (4 de 20) foram incluídos na categoria severa, com uma somatória igual ou superior a 5 pontos. No Grupo 2, 29,6% dos animais (8 de 27) foram classificados na categoria discreta, também com uma somatória de até 2 pontos. O mesmo percentual (8 de 27) foi observado na categoria moderada, com pontuações entre 3 e 4 pontos. Por fim, 40,8% dos animais (11 de 27) foram incluídos na categoria severa, apresentando uma somatória igual ou superior a 5 pontos.

4.2 EXAMES LABORATORIAIS

4.2.1 Grupo 1

Na análise das variáveis laboratoriais do grupo 1, não foram identificadas diferenças entre as categorias de lesão renal para creatinina, ureia e DU. No entanto, a RPC apresentou valores mais elevados na categoria S1, assim como a SDMA (Tabela 1).

4.2.2 Grupo 2

No grupo 2, as variáveis creatinina, ureia, SDMA e a DU não apresentaram diferenças estatisticamente entre os grupos. A RPC foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente, com os valores do grupo S2 sendo superiores aos do grupo M2, que, por sua vez, foram maiores que os do grupo D2. (Tabela 1).

Tabela 1. Valores médios, mínimos e máximos das variáveis creatinina, ureia, SDMA, DU e RPC, do grupo 1 e grupo 2, de acordo com as lesões histopatológicas renais classificadas como discretas (D1e D2), moderadas (M1 e M2) e severas (S1 e S2) em cadelas diagnosticadas com piometra.

Variável	Grupo 1			p- valor†	Grupo 2			p- valor†
	D1 (N=8)	M1 (N=8)	S1 (N=4)		D2 (N=8)	M2 (N=8)	S2 (N=11)	
Creatinina (mg/dL)	0,95 (0,49- 1,38)	1,41 (0,50- 3,38)	1,70 (0,70- 3,46)	0,79	1,12 (0,78- 1,78)	0,80 (0,50- 1,40)	1,60 (0,50- 2,20)	0,23
Ureia (mg/dL)	27,95 (16,2- 38,6)	41,41 (11,4- 94,7)	124,8 (7,7- 235,0)	0,33	45,16 (16,8- 174,0)	34,0 (21,0- 53,0)	36,1 (14,0- 114,0)	0,72
SDMA* (µg/dL)	12,0 (9,0- 15,0)	16,85 (12,0- 26,0)	44,25 (7,0- 100,0)	0,04	23,8 (15,0- 32,0)	16,0 (5,0- 25,0)	27,8 (12,0- 77,0)	0,13
DU	1,029 (1,005- 1,051)	1,065 (1,003- 1,41)	1,015 (1,011- 1,022)	0,29	1,031 (1,020- 1,050)	1,029 (1,002- 1,050)	1,014 (1,004- 1,035)	0,29
RPC	0,35 (0,03- 1,34)	0,87 (0,11- 1,62)	1,917 (0,40- 3,18)	0,01	0,31 (0,01- 4,10)	0,78 (0,08- 1,38)	1,15 (0,12- 5,02)	0,01

†Teste de Kruskal-Wallis.

Legenda: SDMA: Dimetilarginina simétrica, DU: Densidade Urinária, RPC: Razão Proteína Creatinina Urinária. *Indica que a SDMA no grupo 1 foi avaliada pelo método Catalyst One Idexx, enquanto no grupo 2 foi utilizada a técnica ELISA do Bioassay Technology Laboratory.

4.2.3 Grupo 1 + Grupo 2

Em relação à análise dos resultados combinados dos grupos 1 e 2, as variáveis creatinina e ureia não apresentaram diferenças estatisticamente entre os grupos, indicando valores semelhantes de ambos os parâmetros nos diferentes grupos analisados. Por outro lado, as variáveis RPC e DU demonstraram diferenças significativas: A RPC apresentou os maiores valores no grupo S1, enquanto os menores foram observados nos grupos D1 e D2. Quanto à DU, o grupo D2 apresentou os valores mais elevados, enquanto o grupo S2 teve os mais baixos.

A correlação entre os parâmetros analisados revelou uma associação moderada entre creatinina e ureia ($R = 0,54$; $p < 0,001$), bem como entre creatinina e SDMA ($R = 0,31$; $p = 0,05$). A relação entre ureia e SDMA foi forte ($R = 0,62$; $p < 0,001$), enquanto a correlação entre ureia e RPC foi moderada ($R = 0,38$; $p = 0,017$). A relação entre RPC e SDMA também apresentou correlação moderada ($R = 0,40$; $p < 0,001$). As demais correlações, como a

creatinina e RPC, creatinina e DU, ureia e DU, RPC e DU, e DU e SDMA, foram fracas ou inexistentes e não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).

5. DISCUSSÃO

As metodologias utilizadas para quantificar a SDMA sugerem que o teste IDEXX apresenta maior correlação com os achados histopatológicos renais em comparação ao ELISA. Na medicina veterinária, os estudos sobre SDMA e LRA ainda são limitados (Wilson et al., 2021; Dahlem et al., 2017; Harjen et al., 2021; Wun; Broughton-Neiswanger; Villarino, 2024). Além disso, algumas pesquisas não evidenciaram superioridade da SDMA em relação à creatinina como biomarcador precoce de disfunção renal. Isso foi observado em diferentes contextos, como envenenamento por *Vipera berus* (Harjen et al., 2021), intoxicação por meloxicam (Wun, Broughton-Neiswanger e Villarino, 2024) e na detecção de redução da TFG em cães clinicamente estáveis, com ou sem DRC (Pelander et al., 2019).

Na medicina, estudos com mais de 2.100 pacientes demonstraram uma forte correlação entre a SDMA, a TFG e a creatinina sérica, destacando o potencial da SDMA como biomarcador da função renal (Kielstein et al., 2006). Em um estudo subsequente, Kielstein et al. (2010) avaliaram a resposta da SDMA em doadores renais vivos submetidos à nefrectomia unilateral e observaram uma alteração abrupta desse biomarcador já nas primeiras seis horas após a cirurgia. Esse achado sugere que a SDMA pode detectar precocemente reduções na TFG, demonstrando maior sensibilidade em comparação à creatinina. Além disso, como a nefrectomia não está associada a processos inflamatórios ou infecciosos, o aumento da SDMA nesses casos reforça sua capacidade de identificar a diminuição da TFG independentemente da etiologia, evidenciando seu potencial como biomarcador na medicina.

No entanto, na medicina veterinária, os resultados são mais divergentes. Estudos recentes indicam que a SDMA nem sempre demonstra superioridade na detecção precoce da disfunção renal, especialmente em casos de LRA, nos quais sua elevação pode não anteceder de forma consistente o aumento da creatinina sérica (Harjen et al., 2021; Wun; Broughton-Neiswanger; Villarino, 2024). Esses achados sugerem que o desempenho da SDMA como biomarcador pode variar conforme a etiologia e o curso clínico da lesão renal.

O diagnóstico de LRA baseia-se principalmente na identificação da disfunção renal, sem necessariamente detectar o dano tecidual subjacente como consequência, lesões renais em estádios iniciais ou mais leves podem não ser reconhecidas (Harjen et al., 2021). A creatinina sérica possui limitações na detecção precoce da disfunção renal, uma vez que seus níveis podem

permanecer dentro da faixa de referência mesmo quando a TFG já está reduzida em até 75% (Yerramilli et al., 2016).

No presente estudo, essa limitação ficou evidente, pois não houve diferença nos níveis séricos de creatinina entre os dois grupos analisados. Além disso, mesmo em animais com lesões renais de moderadas a severas, confirmadas por histopatologia, os valores de creatinina permaneceram próximo da faixa de referência para cães ou apresentaram apenas um leve aumento, como observado no grupo S2 (1,7 mg/dL).

A SDMA foi incorporada às diretrizes do IRIS para o diagnóstico e estadiamento da DRC, sendo reconhecida como um teste complementar à creatinina sérica na avaliação da função renal. Devido à sua maior sensibilidade na detecção de alterações na TFG, a SDMA tem se mostrado uma ferramenta valiosa para a identificação precoce da DRC (Sargent; Elliott; Jepson, 2020). Esse potencial também pode ser relevante em casos de LRA de evolução mais longa, nos quais a SDMA pode auxiliar na detecção de disfunções renais sutis antes que se tornem evidentes por meio de outros marcadores.

A piometra, por apresentar um curso clínico mais prolongado e ter uma etiologia infecciosa (Kaymaz et., 1999), pode influenciar diretamente os resultados quando comparada a condições de evolução mais rápida, como o envenenamento por picada de cobra ou a intoxicação por medicamentos (Harjen et al., 2021; Wun; Broughton-Neiswanger; Villarino, 2024). Essa característica sugere um possível papel mais relevante da SDMA como biomarcador na detecção de LRA associada a processos de instalação mais lenta e progressiva na medicina veterinária. Além disso, a SDMA tende a apresentar uma resposta mais variável, refletindo a natureza dinâmica da disfunção renal nessas condições (Dahlem et al., 2017). As diferenças na evolução da enfermidade podem influenciar significativamente a função renal e a interpretação dos biomarcadores, especialmente em casos de LRA com evolução mais prolongada.

No contexto da piometra, o aumento da SDMA pode não estar exclusivamente relacionado a lesões estruturais nos rins, mas também a uma redução funcional decorrente do estado inflamatório persistente ao longo do tempo (Heiene et al., 2007). Dessa forma, a progressão mais gradual da piometra pode contribuir para alterações na SDMA, refletindo tanto danos estruturais quanto disfunções renais transitórias.

Assim como a creatinina, a SDMA não apresentou diferenças significativas na distinção entre gatos saudáveis, gatos com LRA recente, LRA aguda sobreposta à crônica e DRC. Os resultados demonstraram que as concentrações séricas de SDMA estavam significativamente elevadas nos gatos com LRA e DRC em comparação aos controles, porém sem indicar um

aumento precoce do biomarcador (Loane et al., 2022). No nosso estudo, o grau de lesão renal identificado por avaliação histopatológica foi considerado o padrão-ouro, permitindo a análise antes do estabelecimento da azotemia. Nesse contexto, a aparente precocidade da SDMA pode estar relacionada à severidade das alterações histopatológicas, manifestando-se antes do surgimento da azotemia.

A utilização da SDMA em conjunto da proteinúria parece ser uma boa opção diagnóstica, já que a RPC mostrou ser um marcador eficaz para discriminar diferentes categorias de lesão renal quando comparada à histopatologia renal. Esse biomarcador está associado a lesões de maior duração, evidenciado pelo seu surgimento a partir do 5º dia de indução da lesão por gentamicina, com progressão e maior intensidade no 10º dia (Elgazzar et al., 2022). Esse achado pode estar relacionado ao comprometimento glomerular, que aumenta a permeabilidade da barreira de filtração, permitindo a passagem excessiva de proteínas para a urina e resultando em proteinúria (Cianciolo et al., 2016). A maioria das cadelas com piometra apresentou aumento da RPC no momento do diagnóstico, indicando que a proteinúria é uma alteração precoce e frequentemente observada nessa condição. Além disso, a RPC demonstrou ser um marcador sensível para detectar lesão renal antes mesmo do surgimento de outras alterações laboratoriais, como a azotemia (Maddens et al., 2011; Figueiredo et al., 2017). Esses achados corroboram a relevância da RPC na identificação precoce do comprometimento renal.

Uma limitação deste estudo foi o fato de ser um estudo multicêntrico, em que os dois centros utilizaram metodologias distintas, o que impossibilitou a análise das duas metodologias da SDMA nos mesmos animais. No entanto, ambos os estudos foram conduzidos com análises cegas realizadas pelo mesmo grupo de pesquisadores, garantindo maior confiabilidade nos resultados.

Outra limitação foi a ausência de um grupo controle composto por animais sem piometra e sem LRA, o que poderia ter proporcionado comparações com diferenças estatísticas mais robustas. Entretanto, a inclusão desse grupo não refletiria a realidade da rotina clínica no diagnóstico de LRA, onde a diferenciação entre alterações histopatológicas discretas e lesões mais acentuadas é um desafio clínico comum.

6. CONCLUSÃO

Os resultados indicam que a SDMA, quando avaliada pelo teste IDEXX, se mostrou um marcador sensível para diferenciar a gravidade das lesões renais em cadelas com piometra, em

comparação ao teste SDMA ELISA, com a histopatologia renal sendo utilizada como padrão de referência. Além disso, a RPC também se revelou um marcador eficaz para a detecção precoce de lesão renal, e mostrou diferença de acordo com o grau de lesão renal na histopatologia.

REFERÊNCIAS

- Abrams-ogg A. et al. Lymphoma and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs, a preliminary study 2017 ACVIM Forum Research Report Program. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017;31(5):1572–1604. <https://doi.org/10.1111/jvim.14784>
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary Clinical Pathology*. 2003 Dec;32(4):162–79. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x>
- Brown SA. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs. International Renal Interest Society (IRIS), 2015.
- Cianciolo RE. et al. World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: Classification of Glomerular Diseases in Dogs. *Veterinary Pathology*. 2016;53(1):113–35. <https://doi.org/10.1177/0300985815579996>
- Crivellenti LZ. et al. Prevalence of Glomerulopathies in Canine Mammary Carcinoma. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164479>
- Cobrin, AR. et al. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*. 2013;54(12):647–655. <https://doi.org/10.1111/jsap.12150>
- Dahlem DP. et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017;31(3):99–804. <https://doi.org/10.1111/jvim.14694>
- Doc. eletrônico (internet): International Renal Interest Society (IRIS). IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI) 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html>. [Acessado em: 12/2024].
- Elgazzar YMY. et al. Evaluation of symmetric dimethylarginine and Doppler ultrasonography in the diagnosis of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2022;29(6):8779–8789. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16086-5>
- Ernst, R. et al. Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0205030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205030>
- Figueiredo, MS. et al. Renal injury in female dogs with pyometra. *Ciência Rural*. 2017; 47(5): e20160325. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20160325>

Hall JA. et al. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2014;(28)6:1676–1683. <https://doi.org/10.1111/jvim.12445>

Hall, JA. et al. Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Dogs. *PLOS ONE*, 2016a;(11)4:e0153653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153653>

Hall JA, et al. Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016b Apr 22;30(3):794–802. <https://doi.org/10.1111/jvim.13942>

Harjen HJ, et al. Serial serum creatinine, SDMA and urinary acute kidney injury biomarker measurements in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *BMC Veterinary Research*. 2021 Apr 12;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02851-8>

Heiene R. et al. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2007;49(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-49-13>

Jepson RE et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine, l-Arginine, and Nitrite/Nitrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008;22(2):317–24. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0075.x>

Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG- and NG, N'-G-dimethyl-arginine, Nepsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *The Journal of Biological Chemistry*. 1970(245):5751-5758. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)62716-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)62716-4)

Kaymaz M. et al. The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH-pyometra complex in the bitch. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*. 1999;23(1):127-133.

Kielstein JT. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function: a meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(9):2446–2451. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl292>

Kielstein JT. et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(1):324–328. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq395>

Loane SC, et al. Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2022;36(5):1669–1676. <https://doi.org/10.1111/jvim.16497>

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*. 2011;25(5):1075–1083. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0772.x>

Marynissen S. et al. Serum symmetric dimethylarginine in older dogs: Reference interval and comparison of a gold standard method with the ELISA. *Journal of veterinary internal medicine*. 2024;38(2):960–970. <https://doi.org/10.1111/jvim.16981>

Nabity MB, 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*. 2015 Jun 16;29(4):1036–44. <https://doi.org/10.1111/jvim.12835>

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*. 2021;35(6):2812–2820. <https://doi.org/10.1111/jvim.16308>

Pelander L. et al. Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019 Feb 21;33(2):630–9. <https://doi.org/10.1111/jvim.15445>

R CORE TEAM. R: The R Project for Statistical Computing. Disponível em: <<https://www.r-project.org>>.

Relford RL, Robertson, JE, Clements, CA. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2016; 6(6):941–60. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.010>

Rimer D, et al. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2022; 36(2):609–18. <https://doi.org/10.1111/jvim.16375>

Sargent HJ, Elliott J, Jepson RE. The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*. 2020;62(2):71-81. <https://doi.org/10.1111/jsap.13236>

Segev G, et al. International renal interest society best practice consensus guidelines for intermittent hemodialysis in dogs and cats. *Veterinary Journal*. 2024;305:106092. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106092>

Tain Y, Hsu C. Toxi Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017; 9(3):92. <https://doi.org/10.3390/toxins9030092>

Wilson KE et al. Assessment of serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in cats with urethral obstruction. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2021;24(10):1017-1025. <https://doi.org/10.1177/1098612X211060677>

Wun MK, Broughton-neiswanger, LE, Villarino NF. Comparison of serum SDMA and creatinine as a biomarker for the detection of meloxicam-induced kidney injury in cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 2024;1:1395505. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1395505>

Yerramilli M, et al. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2016 Nov;46(6):961–93. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>