

Um aumento discreto na SDMA revela um maior risco de doença renal no paciente e muitas vezes é o indicador mais precoce



Principais conclusões do estudo

- Após um resultado de SDMA levemente aumentada, verificou-se 72% de probabilidade de aumento recorrente na SDMA em até um ano.
- A creatinina de 81% dos animais com leve aumento persistente de SDMA estava dentro do intervalo de referência quando a SDMA aumentou pela primeira vez.
- Aumentos na SDMA e na creatinina justificaram a realização de teste complementar. Dados do estudo sugerem que testes complementares sejam feitos dentro de um mês, pois aguardar mais tempo pode resultar em risco de diagnóstico tardio e/ou progressão da doença.

Introdução

Identificar a deficiência renal precocemente e iniciar a terapia adequada são estratégias reconhecidas para aumentar a sobrevivência do paciente.^{1,2,3} Isso ressalta a importância da dimetilarginina simétrica (SDMA) como um biomarcador precoce da taxa de filtração glomerular (TFG), que aumenta com uma perda de apenas 25% da função renal.^{4,5}

Concentrações levemente aumentadas de SDMA (resultados no intervalo de 15 a 19 $\mu\text{g}/\text{dL}$) representam 57% das concentrações aumentadas de SDMA informadas pelos Laboratórios de Referência IDEXX. Maior clareza é necessária para avaliar as implicações de uma concentração levemente aumentada de SDMA no prognóstico do paciente. Um aumento discreto na SDMA pode ser o primeiro sinal de redução progressiva da função renal ou um sinal de um evento agudo que se solucionará. A evolução clínica e o prognóstico da doença renal em cães e gatos muitas vezes são incertos.

O propósito deste estudo é oferecer uma expectativa inicial para a evolução clínica de pacientes que apresentam uma concentração levemente aumentada de SDMA pela avaliação da frequência de persistência desses resultados (seguidos por repetidas instâncias de SDMA acima do intervalo de referência), e quando a creatinina também está aumentada. Além disso, o estudo analisa diferentes linhas do tempo de acompanhamento para recomendar o momento certo para a aplicação de testes complementares.

A International Renal Interest Society (IRIS) e a IDEXX oferecem informações sobre o estadiamento da doença renal e ações subsequentes em caso de suspeita de doença renal.^{6,7} Esse estudo se baseia nesses recursos ao examinar as tendências dos marcadores renais de milhares de cães e gatos ao longo de um ano após o aumento inicial na SDMA, com ênfase específica em animais que apresentam resultados levemente aumentados de SDMA.

Desenho do estudo

Todos os painéis bioquímicos de cães e gatos dos EUA enviados aos Laboratórios de Referência IDEXX ao longo do período de inscrição de 22 meses com início em julho de 2015 foram considerados neste estudo. Era obrigatório que os animais

tivessem entre 1 e 25 anos de idade e no mínimo três painéis bioquímicos, incluindo o teste IDEXX SDMA® realizado durante o período de inscrição.

Para limitar a inclusão de pacientes com deficiência renal em andamento, exigiu-se o primeiro resultado (T0) dentro do intervalo de referência (IR) para SDMA e creatinina (SDMA $\leq 14 \mu\text{g}/\text{dL}$ e creatinina $\leq 2,3 \text{ mg}/\text{dL}$ em gatos e creatinina $\leq 1,5 \text{ mg}/\text{dL}$ em cães). Não havia restrições para o segundo resultado (T1). A única exigência era um resultado de painel bioquímico que preenchesse os requisitos do T0. O terceiro resultado (T2) deveria ser feito entre 14 dias e 12 meses após o T1. Este resultado de painel bioquímico e todos os seguintes foram usados para avaliar a probabilidade de futuras concentrações aumentadas de SDMA e a concordância com a creatinina, e para analisar as linhas do tempo de acompanhamento. Foram de interesse do estudo 16.454 gatos e 16.523 cães para os quais as concentrações de SDMA do T1 estavam acima do limite máximo do IR (14 $\mu\text{g}/\text{dL}$), e a comparação da probabilidade de aumento da concentração de SDMA no próximo teste para aquele dos 43.764 gatos e 112.999 cães para os quais a concentração de SDMA do T1 estava dentro do IR.

Métodos

A probabilidade de uma concentração aumentada de SDMA no teste seguinte foi calculada como o percentual de concentrações de SDMA do T2 acima do IR e foi apresentada com intervalos de confiança de 95% calculados pelo método binomial exato. O estimador Aalen-Johansen de intensidades de transição cumulativa foi usado para calcular a probabilidade dos resultados de creatinina ultrapassarem o IR a qualquer momento após um aumento na SDMA.⁸ Testes de equivalência foram usados para comparar probabilidades de persistência em cães e gatos com concentração de SDMA do T1 de 15 a 19 $\mu\text{g}/\text{dL}$, com teste complementar aplicado em até um mês para aqueles com acompanhamento de 1 a 6 meses e aqueles entre 6 e 12 meses. Um limite de equivalência de probabilidade de $\pm 5\%$ de concentração persistentemente aumentada da SDMA no acompanhamento (T2) foi usado em um nível de significância de 5% ($P < .05$) após ajuste para diversas comparações usando o método Holm-Bonferroni.

Este estudo foi limitado por sua dependência de dados coletados retrospectivamente, ou seja, cães e gatos do estudo apresentavam diagnósticos, tratamentos e prognósticos desconhecidos. Além disso, a exigência do estudo de que os animais realizassem três ou mais painéis bioquímicos pode ter enviesado a amostra em relação a animais que receberam mais assistência veterinária ou estavam em condições piores de saúde do que a população que não foi submetida a testes complementares regulares. Este estudo também pode ter sido limitado pelo viés de sobrevivência, já que os animais que morreram antes da realização de três painéis bioquímicos não foram incluídos. Os dados do estudo não incluíram animais cujos testes de acompanhamento não foram conduzidos para marcadores renais elevados. O uso de resultados de testes disponíveis significa que o tempo entre os painéis bioquímicos era variável e potencialmente influenciado por variáveis de confusão desconhecidas, e podem não representar todas as atividades de acompanhamento.

Resultados

A figura 1 mostra a probabilidade de uma concentração aumentada de SDMA do T2 para cada concentração de SDMA do T1. Em animais com concentrações de SDMA do T1 abaixo do IR (14 $\mu\text{g/dL}$), a probabilidade de concentração aumentada de SDMA do T2 foi de apenas 9%. A probabilidade média para todos os animais com concentração levemente aumentada de SDMA (15 a 19 $\mu\text{g/dL}$) foi de 48%, mais de cinco vezes a dos animais com uma concentração de SDMA do T1 no IR. Nos cães e gatos com concentrações levemente aumentadas de SDMA do T1 que não persistiram no T2, quase metade apresentou um aumento adicional da concentração de SDMA dentro de um ano. Isso mostra que, após uma única concentração levemente aumentada de SDMA, há 72% de risco de comprometimento da TFG no período de um ano (figura 2).

Probabilidade de SDMA aumentada no acompanhamento pela concentração de SDMA do T1

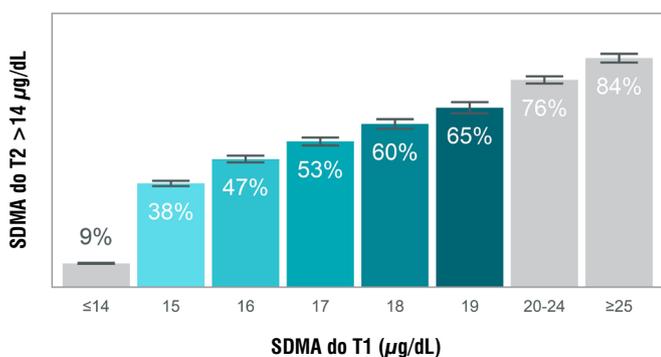


Figura 1. A probabilidade de SDMA aumentada no acompanhamento aumenta proporcionalmente com a concentração de SDMA do T1

Porcentagem de risco de concentração aumentada de SDMA no teste de acompanhamento após uma concentração levemente aumentada de SDMA do T1

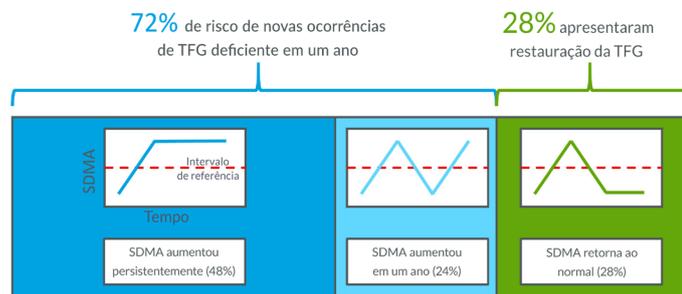


Figura 2. 72% dos cães e gatos com uma concentração levemente aumentada de SDMA apresentam outro resultado de concentração aumentada de SDMA no período de um ano

A figura 3 mostra a porcentagem de aumento de creatinina em cães e gatos com SDMA aumentada de forma persistente (SDMA do T2 > 14 $\mu\text{g/dL}$) nos quais a concentração de SDMA do T1 estava levemente aumentada. No T1, apenas 19% desses animais apresentavam aumento de creatinina concomitante, com aumento para 48% em um ano.

O teste de acompanhamento de SDMA do T2 foi conduzido em vários intervalos. Para determinar se o tempo do teste de acompanhamento influencia a probabilidade de uma concentração de SDMA permanecer aumentada, o estudo comparou a probabilidade de persistência para concentrações levemente aumentadas de SDMA quando os casos são acompanhados dentro de um mês, de 1 a 6 meses, e de 6 meses a um ano após o aumento inicial. As probabilidades de persistência eram equivalentes a $\pm 5\%$ (1 a 6 meses: $P < .001$; 6 a 12 meses: $P < .001$).

Porcentagem de pacientes com aumento da creatinina por intervalo de tempo desde a concentração levemente aumentada persistente de SDMA do T1

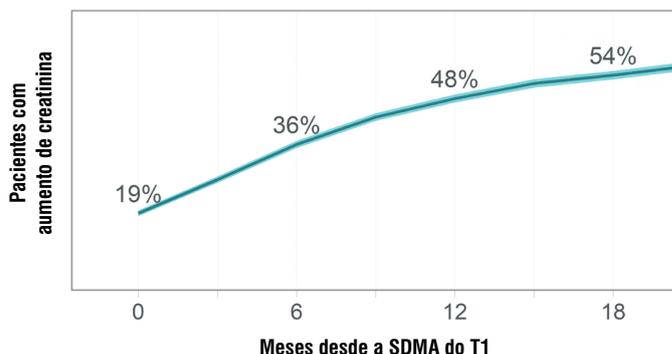


Figura 3. Concentrações levemente aumentadas de SDMA persistentes frequentemente precedem um aumento de creatinina

Discussão

O estudo demonstrou que concentrações levemente aumentadas de SDMA são quase sempre o primeiro indicador de TFG comprometida e persistem com frequência. Ele também identifica a frequência, o recorte temporal geral e os padrões da progressão dos biomarcadores da função renal. Notavelmente, a probabilidade de SDMA aumentada persistente aumenta consideravelmente no IR da SDMA levemente aumentada (15 a 19 $\mu\text{g/dL}$) e além. A probabilidade de 48% de comprometimento contínuo da TFG no teste seguinte representa um risco cinco vezes maior para a população de pacientes cuja concentração de SDMA não apresentou aumento no teste anterior. Juntos, esses pontos oferecem uma forte evidência para investigação clínica e acompanhamento a partir de uma única concentração levemente aumentada de SDMA. As probabilidades de persistência ao longo do intervalo de concentrações de SDMA são similares àquelas de creatinina (dados não publicados da IDEXX),⁹ embora uma diferença importante é que a concentração levemente aumentada de SDMA é o único indicador de TFG reduzida em 81% das vezes em casos persistentes.

A persistência não é esperada em todos os casos de TFG deficiente, e possíveis motivos para a normalização das concentrações de SDMA e seu retorno aos valores do IR incluem: tratamento bem sucedido^{10,11} (por ex., fluidos, antibióticos, controle da hipertensão, dieta), compensação renal,^{11,12} recuperação de um evento agudo (por ex., desidratação, toxicidade), doença renal crônica precoce (concentrações da SDMA no IR ou próximas do IR),¹³ e variabilidade biológica ou analítica. Este estudo analisa o risco de comprometimento adicional da TFG na população cuja SDMA indicou TFG recuperada após um resultado inicial de concentração levemente aumentada de SDMA. Neste estudo, quando concentrações levemente aumentadas de SDMA voltaram a ficar dentro do IR e o teste adicional daquele ano estava disponível, 46% dos pacientes tiveram outro resultado de SDMA aumentada. Isso sugere que um único resultado de SDMA aumentada indica pacientes com uma probabilidade muito maior de comprometimento futuro da TFG do que a população de controle, mesmo se esse comprometimento aparentar restauração no teste de acompanhamento.

O exame longitudinal de quando pacientes com concentrações levemente aumentadas de SDMA persistentes também desenvolveram aumento da creatinina demonstra a sequência e linha do tempo na qual muitos pacientes experienciam a progressão da doença renal ou o comprometimento contínuo da TFG. Os dados mostram que muitas vezes aumentos na SDMA precederam aumentos na creatinina, e que após um ano do resultado inicial da concentração levemente aumentada de SDMA, quase metade dos cães e gatos também apresentaram aumento na creatinina. Esta evidência é altamente favorável aos relatórios anteriores de que a SDMA é um indicador mais sensível e precoce de TFG reduzida do que a creatinina^{4,5,14} e oferece uma linha do tempo média para indicadores renais do soro em um contexto clínico partindo de concentrações levemente aumentadas de SDMA.

Um teste de acompanhamento é capaz de permitir o diagnóstico de doença renal ou identificar a solução do comprometimento da TFG. Apenas 16% dos resultados de SDMA levemente aumentada neste estudo foram acompanhados após 1 mês, porém a probabilidade de persistência é equivalente para todos os acompanhamentos conduzidos após um ano. Testes realizados mais cedo podem levar a um diagnóstico antecipado, antes do aumento da creatinina, e resultar em intervenções mais bem-sucedidas.

Conclusão

Este estudo mostra a importância de reconhecer e investigar uma única concentração levemente aumentada de SDMA. Com o acompanhamento diagnóstico adequado, uma concentração levemente aumentada de SDMA pode resultar na detecção de um comprometimento da TFG e na possibilidade de ocorrência de doença renal. Estas descobertas estabelecem uma linha do tempo para a progressão e justificam a recomendação de exames diagnósticos de acompanhamento, incluindo o Teste IDEXX SDMA® no período de um mês a partir do aumento inicial. Este estudo ressalta que, mesmo com a restauração da TFG, o monitoramento sucessivo da SDMA e da creatinina são justificados.

Referências

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111-1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x
2. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235-242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163-1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(4):1036-1044. doi:10.1111/jvim.12835
5. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1676-1683. 1683. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. Algoritmo IDEXX SDMA. www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf. Acessado em quinta-feira, 26 de março de 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modified 2019). www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Acessado em quinta-feira, 26 de março de 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15-27.
9. Dados em arquivo da IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine – EUA. (ID: 091_191231143138)
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507-523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137-164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. 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.* 2016;46(6):941-960. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.010
14. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):794-802. doi:10.1111/jvim.13942