



GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE URINÁRIA COMO INDICADOR DE LESÃO RENAL INICIAL EM CÃES E GATOS

SIDNEY LUCAS PASSOS DE ALBUQUERQUE; CATARINA DE CARVALHO VARJÃO GONÇALVES

RESUMO

Os rins desempenham um papel vital no funcionamento do organismo ao manter a homeostase fisiológica, regular o equilíbrio de eletrólitos e filtrar resíduos do sangue, além de ajustar a composição do plasma. Contudo, a incidência de lesões renais em cães e gatos tem se tomado um problema recorrente na clínica veterinária de pequenos animais, tomando essencial a detecção precoce para evitar a progressão para doenças mais graves, como insuficiência renal aguda e doença renal crônica. Atualmente, na maior parte da rotina clínica, o principal método de diagnóstico para injúrias renais baseia-se na determinação da creatinina sérica, que só revela valores alarmantes quando aproximadamente 75% da função renal já está comprometida, deixando de identificar os estágios iniciais da lesão. Diante dessa limitação e das influências não renais associadas, é necessário recorrer a biomarcadores que permitam a detecção da injúria renal com maior sensibilidade e precocidade. Nesse contexto, a Gama Glutamil Transferase urinária se destaca como um marcador precoce capaz de fornecer informações sobre a progressão da lesão nos rins, contribuindo para uma identificação mais antecipada, melhorando o prognóstico e orientando o tratamento adequado, desde que utilizada corretamente. Essa enzima fica localizada na borda dos túbulos proximais e na alça de Henle, onde é metabolicamente ativa e, em condições normais, é muito grande para passar pelos glomérulos, tendo sua presença na urina como indicativo de dano no epitélio tubular ou necrose. Dessa forma, esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de pesquisas em plataformas como Google Acadêmico e ResearchGate, com objetivo de reunir informações relevantes sobre a gama glutamil transferase, um tema recente e pouco explorado na prática clínica, abrangendo seus métodos de diagnóstico, aplicações no tratamento de lesões renais e contrapontos.

Palavras-chave: Nefrologia; Biomarcadores Urinários; Enzimas Renais; Diagnóstico Precoce; Lesão Renal Aguda.

1 INTRODUÇÃO

Os rins têm a função de manter a homeostase fisiológica do organismo, eliminar os resíduos do metabolismo presentes no sangue, bem como, de produzir hormônios fundamentais na regulação da pressão sanguínea, produção de eritrócitos, e ativação da vitamina D3. O termo Lesão Renal Aguda (LRA) é utilizado para refletir todo o espectro de Insuficiência Renal Aguda (IRA), reconhecendo que um declínio súbito da função renal é frequentemente secundário a uma lesão que provoca alterações funcionais ou estruturais nos rins (Fliser, 2012). Animais com essa condição possuem um maior risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) secundária devido aos danos nos rins e à lesão de néfrons, mas, apesar da alta taxa de mortalidade, essa condição pode ter um

prognóstico favorável com tratamento adequado, especialmente se diagnosticada precocemente. (Palumbo *et al.*, 2011).

Na análise da bioquímica sérica, podemos citar a proteinúria moderada a marcante, cilindros de hemácias e aumento nos níveis séricos de ureia e creatinina (azotemia progressiva); além disso, pacientes com IRA que demonstram azotemia, geralmente têm a injúria renal presente antes do início das alterações bioquímicas (Watson *et al.*, 2002). Devido à limitada sensibilidade dos métodos disponíveis para o controle e detecção dos danos renais agudos, as enzimas urinárias, como Gama Glutamil Transferase (GGTu) foram estudadas e avaliadas como marcadores precoces da nefrotoxicidade, estas podem dar informações sobre a progressão da lesão renal, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal (Melchert *et al.*, 2007). A Gama Glutamil Transferase sérica usualmente funciona como avaliador hepático, entretanto, diversos estudos apontam que seu uso pode ser mais abrangente e seus valores podem ser utilizados para avaliar o risco de desenvolvimento de diversos distúrbios como a IRA (Rüegger *et al.*, 2023). O diagnóstico precoce, realizado de forma específica, favorece o prognóstico, auxiliando na escolha de um protocolo terapêutico mais adequado e na manutenção da qualidade de vida dos animais com doenças renais (Gonçalves, 2019).

Assim, o presente trabalho objetivou-se em realizar uma revisão bibliográfica sobre a gama glutamil transferase urinária como indicador de lesão renal aguda em cães e gatos, visto que tal abordagem é estratégica, porém, pouco utilizada na conduta clínica cotidiana.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando trabalhos científicos obtidos em plataformas de domínio público como: Google Acadêmico e ResearchGate. Foram utilizados os seguintes termos para pesquisa: *nefrologia em cães e gatos, gama glutamil transferase urinária, creatinina e ureia, biomarcadores renais e lesão renal aguda*. Foram selecionados artigos nacionais e internacionais de maior relevância sobre o assunto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os rins são órgãos fundamentais, responsáveis por manter a homeostase relacionada ao volume e à composição do plasma, funcionando através da filtração seletiva do sangue e subsequente reabsorção de água, eletrólitos e outros solutos. Eles mantêm o volume circulatório adequado, contribuem significativamente para o equilíbrio ácido-base do organismo (Chew *et al.*, 2012), recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco em mamíferos, além de produzir hormônios que regulam a pressão arterial sistêmica e a produção de eritrócitos (Bradley, 2014), evidenciando que a saúde renal é um fator vital para a manutenção da vida e do bem-estar geral do organismo.

Entretanto, os rins podem sofrer lesões agudas por isquemia, agentes tóxicos, infecciosos ou quimioterápicos, antibióticos, anestésicos, metais pesados e outros, afetando os glomérulos e túbulos do néfron, o que torna a detecção precoce uma ferramenta crucial para prevenir a insuficiência renal aguda (IRA) (Grauer, 2005). Embora medidas terapêuticas possam prevenir a progressão para IRA, as avaliações clínicas e laboratoriais usadas no cotidiano só detectam a condição na terceira fase (Rossi, 2011). Em um estudo com 32 gatos com IRA, 20% morreram, 36% foram eutanasiados, 2% desenvolveram doença renal crônica e apenas 24% recuperaram a função renal normal. Diante disso, surge a importância de conhecer um método que indique a presença da lesão ainda no estágio inicial (Freitas *et al.*, 2014).

Atualmente, de acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal, os indicadores mais utilizados no diagnóstico de distúrbios renais são a análise bioquímica

sérica de creatinina, devido ao baixo custo e simples metodologia. Todavia, sua elevação ocorre apenas quando aproximadamente 66% a 75% da função total dos néfrons esteja perdida, o que o classifica como um marcador tardio, negligenciando os estágios iniciais da lesão (Paiva, 2018; Araújo Neto, 2020). Assim, devido às limitações da creatinina como principal marcador para distúrbios renais, tornou-se necessário o estudo acerca de outros biomarcadores como a Gama Glutamil Transferase urinária (GGTu), Dimetilarginina Simétrica (SDMA), Cistatina C e N-acetil- -glucosaminidase (NAG) (Tabela 1) (Rossi, 2022). Essas substâncias visam fornecer um diagnóstico precoce e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos acometidos com injúria renal, agindo como principais mecanismos para detecção e sendo específicas de um órgão ou tecido em investigação, produzidas ou liberadas proporcionalmente à injúria ou doença (Nascimento *et al.*, 2017).

A enzima gama glutamil transferase urinária (GGTu), se localiza da borda em escova dos túbulos proximais e na alça de Henle, onde é metabolicamente ativa e muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina indica injúria, usualmente associada à lesão epitelial tubular ou necrose (Freitas *et al.*, 2014), podendo ser avaliada com base no aumento de duas a três vezes do seu valor basal, caracterizando-se como um marcador precoce da LRA e um teste fácil e barato na rotina clínica veterinária (Araújo Neto, 2020). Essa enzima foi estudada por Hennemann no ano de 1997, em um projeto com cães com IRA induzida por nefrotoxicidade por gentamicina, os quais apresentaram elevação da atividade da GGTu apenas 24 horas após o início da lesão. Isso ocorreu antes do surgimento de outros sinais como proteinúria, glicosúria, e o aumento dos níveis de uréia e creatinina, que só mostraram valores significativos a partir do 12º dia, evidenciando a sensibilidade da enzima em comparação aos marcadores tradicionais (Freitas *et al.*, 2014). Todavia, é importante salientar o tipo de fármaco utilizado, uma vez que a administração de anfotericina B como indutor de LR não atestou a mesma precocidade e persistência da injúria quanto a gentamicina (SANTIN *et al.*, 2006). Na avaliação histopatológica dos animais estudados por Hennemann, foi possível observar nefrose tubular aguda difusa ou segmentar, variando de discreta a acentuada, associada a cilindros granulosos e hialinos nos túbulos renais, com grau variado de regeneração glomerular ou redução da velocidade do fluxo tubular durante a insuficiência renal aguda (Hennemann, 1997).

Tabela 1: Comparativo entre biomarcadores para Doença renal Crônica em Pequenos Animais (Rossi *et ai.*, 2022)

Biomarcador	Tipo de biomarcador	Amostra	Vantagens	Desvantagens
Creatinina	Marcador de TFG	Amostra sanguínea	Simple metodologia, não invasiva ou dolorosa	Baixa sensibilidade, influenciada por massa muscular, não detectável em estágios iniciais
SDMA	Marcador de TFG	Amostra sanguínea	Detectável em estágios iniciais, não influenciada por massa muscular	Passível de resultado falso positivo por doenças concomitantes ou administração de medicamentos
Cistatina C	Marcador de TFG	Urina	Detectável em estágios iniciais, não influenciada por massa muscular ou fôres	Afetaada pelo uso de predniseleona
NAG	Marcador de dano tubular	Urina	Detectável em estágios iniciais	Influenciada por Eteros extra-renais
GGT	Marcador de dano tubular	Urina	Detectável em estágios iniciais	Sem estudos estudos suficientes sobre seu uso em DRC

Apesar de existirem vários estudos sobre a relação entre GGTu, LRA e IRA, ainda há uma escassez a respeito dessa enzima como biomarcador de doença renal crônica (DRC). Souza em 2011 realizou um estudo com 61 cães saudáveis e 29 cães com DRC, no qual foi notado que em comparação com o grupo controle, o grupo com DRC demonstrou valores superiores de GGTu. Em vista disso, subentende-se que a GGTu é uma ferramenta sensível na detecção precoce de lesões renais, embora não seja capaz de diferenciar entre lesões agudas e crônicas (Grauer, 2011). Entretanto, como é mais conhecida como biomarcador para IRA, é necessário realizar novos estudos sobre seu uso em animais com DRC (Rossi, 2022).

Quando for necessário quantificar a GGTu, é essencial realizar uma correção prévia. Essa correção pode variar conforme o autor, podendo ser feita através da densidade urinária, conforme sugerido por Schepper em 1989, ou pela divisão pela creatinina urinária, como indicado por Araújo Neto em 2020.

Imagem 1: Fórmula de correção para densidade urinária (Paiva, 2018).

$$X = \frac{Y \times 25}{Z}$$

Onde *Y* corresponde a atividade da GGTu na amostra, *Z* aos dois últimos dígitos da densidade urinária, e *X* ao resultado (Paiva, 2018).

Os valores de referência para a GGTu em cães e gatos são de 13 a 92 UI/L e 19,4 ± 10,3 UI/L, respectivamente (Freitas *et al.*, 2014); todavia, outros estudos revelaram variações significativas entre os indivíduos, com alguns resultados sendo extremamente discrepantes da média. Portanto, recomenda-se obter a média basal do paciente, ou seja, os valores antecedentes do desenvolvimento de qualquer lesão renal, por meio de mensurações seriadas. Isso evidencia que na rotina clínica, fora do âmbito experimental, essa proposta se toma de difícil execução para a maior parte das situações, tendo em vista que o atendimento na maioria das vezes não é de caráter profilático e sim por suspeita de acometimento ao órgão (Paiva, 2018). Outros fatores que podem interferir na quantificação da GGTu incluem condições extra-renais e pré-analíticas, como piúria, hematuria, armazenamento e pH urinário, pois a atividade enzimática é consideravelmente reduzida em urinas com pH 5, exigindo cautela na interpretação em animais com infecção do trato urinário. Além disso, o congelamento deve ser evitado, pois pode diminuir a atividade da GGTu e dificultar a verificação do processo patológico, sendo que amostras de urina analisadas até quatro horas após a coleta apresentam melhor sensibilidade diagnóstica (Araújo Neto, 2020. Paiva, 2018). Ademais, falsos positivos podem ocorrer em casos de dano glomerular intenso, enquanto falsos negativos podem resultar do esgotamento do estoque de enzimas em lesões contínuas tubulares (Corrêa, 2012). Embora a determinação da atividade das enzimas urinárias durante 24 horas forneça mensurações mais precisas da lesão tubular, a avaliação da razão entre a GGT urinária e a creatinina urinária é tecnicamente mais simples e igualmente correlacionada às atividades enzimáticas (Araújo Neto, 2020. Paiva, 2018).

4CONCLUSÃO

A gama glutamil transferase urinária emerge como um marcador precoce significativo para a detecção de lesões renais agudas em cães e gatos, oferecendo uma vantagem crucial sobre os métodos tradicionais que dependem da creatinina sérica, visto que sua sensibilidade é necessária para permitir intervenções antes que a função renal esteja gravemente comprometida, o que pode melhorar significativamente o prognóstico

e a gestão dos casos. Embora a eficácia dessa enzima na detecção de injúrias renais seja notável, ainda há uma lacuna no seu uso como indicador de doença renal crônica, pois a maioria dos dados disponíveis se concentra apenas na sua forma aguda, evidenciando que os estudos sobre biomarcadores na medicina veterinária são relativamente recentes e mostrando a necessidade de mais pesquisas para explorar a forma que essas substâncias podem ser efetivamente utilizadas no monitoramento da atividade renal. Contudo, ela deve ser utilizada como uma ferramenta complementar aos métodos tradicionais, tendo em vista que, quando aplicada em conjunto com exames como urinálise e determinação de ureia e creatinina, a GGTu pode aprimorar a precisão do diagnóstico e a eficácia do tratamento. Portanto, esse biomarcador não apenas contribui para uma detecção antecipada de lesões renais, mas também tem o potencial de transformar a abordagem clínica, desde que sua utilização seja baseada em evidências sólidas e que os profissionais estejam atentos às suas limitações e às condições específicas de cada paciente. Em suma, a GGTu apresenta-se como uma ferramenta valiosa como indicador precoce de lesões renais, mas a realização de estudos adicionais é essencial para estabelecer seu papel definitivo na prática clínica veterinária e melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica para doenças renais em cães e gatos.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO NETO, A. R. **Relação Gama-glutamil transferase: Creatinina urinária no diagnóstico de patologias renais em caninos.** 2020. Trabalho de conclusão de residência (Patologia Clínica Veterinária) - Programa de Residência Multiprofissional em Área de Saúde em Medicina Veterinária, Recife, 2020.

BRADLEY, G. K. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária.** 5º Edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2014.

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S. P. SCHENCK, P. A. *et al.*, **Urologia e nefrologia do cão e do gato.** ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

CORRÊA, M. M. B. **Avaliação Laboratorial Das Alterações Renais em Cães e Gatos.** 2012. Monografia (Especialização na Residência em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012

FLISER, D.; LAVILLE, M.; COVIC, A.; FOUQUE, D.; VANHOLDER, R.; FÜILLARD, L.; BIESEN, W. V. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. **Nephrol Dial Transplant.** 2012.

GONÇALVES, N. T. **Diagnóstico e estadiamento da doença renal crônica em cães e gatos: revisão de literatura.** *In: Salão de Iniciação Científica Tecnológica*, 2019. Acadêmica e Administrativa do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais - CESCAGE.

GRAUER, G. F. Early Detection of Renal Damage and Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics - Small Animal Practice**, vol. 35, 2005.

HENNEMANN, C. R. A.; SILVA, C. F.; SCHOENAU, W.; KOMMERS, G. D.;

POLYDORO, A. S.; LEITZKE, M. R. M. Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de ureia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.27, n.2, p.237-244, 1997.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 367-389, 2013.

MELCHERT, A.; LAPOSY, C. B.; MOTTA, Y. P.; GARCIA, A. C. F. Z. Gama-glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar**. Umuarama, v. 10, n. 2, p. 111-116, 2007.

PAIVA, T. R. P. **Marcadores precoces de lesão renal em cães e gatos domésticos: revisão de literatura**. 2018. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

PALUMBO, M. I. P.; MACHADO, L. H. A.; ROMÃO, F. G. Manejo da insuficiência renal aguda em cães e gatos. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**. Umuarama, v. 14, n. 1, p. 73-76, 2011

ROSSI, I. M.; LEITE, J. M.; SANTOS, L. O.; SIMÕES, A. L.; CISI, V. L. Doença renal crônica em pequenos animais e biomarcadores que visem sua precocidade. **Pubvet**, v.16, n.11, a1254, p.1-9, 2022.

ROSSI, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, vol. 41, nº 01, 2011.

RÜEGGER, I. D.; MORETTO, T. L.; HI, E. M. B. Uso de Gama Glutamil Transferase sérica na determinação de risco e prognóstico cardiovascular. **Unilus Ensino e Pesquisa - RUEP**, Santos, 2023

SANTIN, F; MOUTINHO, F. F; AMARAL, A. S; TAKAHIRA, R. K. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães saudáveis tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.36, n.6, p.1816-1823, nov-dez, 2006.

SCHEPPER, J.; COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, 6(3): 396-400, 1989.

SOUZA, S. A. **Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães**. 2011. Dissertação (Patologia, Clínica e Cirurgia Animal) - Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

WATSON, A. D. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practitioner**, Hurstville, v. 31, n. 2, p. 54-58, 2001.

NASCIMENTO, M. R. *et al.*, Conceitos e aplicabilidade dos principais biomarcadores na nefrologia veterinária: revisão de literatura. **Revista Investigação**, v. 16, n. 8, p. 37-43, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.26843/investigacao.v16i8.1863>. Acesso em: 21 de julho de 2024.

FREITAS, G. C.; VEADO, J. C. C.; CARREGARO, A. B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Seminário de Ciências Agrárias**, v. 35, 2014