

Caracterização Morfológica e Utilização da GGT urinária no diagnóstico da Lesão Renal Aguda em Gatos**Morphological Characterization and Use of Urinary GGT in the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Cats**

DOI:10.34117/bjdv6n7-327

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 14/07/2020

Francisco Antônio Félix Xavier Júnior

Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela Faculdade Qualittas

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará

Doutorando em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil

E-mail: juniorfelix.medicoveterinario@gmail.com

Marrie da Silva Dutra

Graduanda da Faculdade de Veterinária

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil

E-mail: marriesd@gmail.com

Mateus Mendes Freitas

Graduando da Faculdade de Veterinária

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil

E-mail: mateusmendesh@gmail.com

Steffi Lima Araujo

Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela Faculdade Qualittas

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará

Doutoranda em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil

E-mail: steffi.araujo@hotmail.com

Débora Damásio de Queiroz Paiva

Residência médica em Diagnóstico por Imagem pelo Hospital Veterinário da Universidade

Anhembí Morumbi

Especialização em Imagenologia: Aspectos Teóricos, Práticos e Instrumentais pela Universidade de Santo Amaro

Mestranda em Microbiologia Médica pela Universidade Federal do Ceará

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: R. Alexandre Baraúna, 994 - Bairro Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, Brasil

E-mail: deboradpaiva@outlook.com

Glacyane Bezerra de Moraes

Especialização em Clínica Médica de Felinos pela Faculdade Qualittas
Especialização em Clínica médica e cirúrgica de pequenos animais pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió

Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi
Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil
E-mail: glacyane.morais@uece.br

Daniel de Araújo Viana

Especialização em Clínica Médica e Cirurgia de Pequenos Animais pela Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais

Especialização em andamento em Medicina Veterinária Legal pela Faculdade Qualittas

Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Ceará

Doutor em em Biotecnologia pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: PATHOVET

Endereço: Rua 24 de Maio, 1441 - Bairro Benfica, Fortaleza - CE, Brasil
E-mail: viana_daniel@yahoo.com.br

Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista

Mestre em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual do Ceará

Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - Campus do Itaperi

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Bairro Itaperi, Fortaleza - CE, Brasil
E-mail: janaina.azul@uece.br

RESUMO

Diante da prevalência da doença renal aguda em gatos com quadros obstrutivos e dos poucos estudos com marcadores moleculares de lesão renal aguda o objetivo deste trabalho foi caracterizar as lesões renais e identificar a precocidade da lesão renal com gama glutamiltransferase urinária. Foram utilizados 20 gatos machos adultos, de diferentes raças, portadores de obstrução urinária causada por uma cistite idiopática felina diagnosticada clinicamente, por exames laboratoriais e de imagem além de um grupo controle de 10 gatos. Foi observado aumento dos valores de creatinina ($p=0,0068$), ureia ($p=0,0033$) e relação proteína/creatinina urinária ($p<0,05$) comparado ao grupo controle. Os valores de GGtu não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos.

Palavras-chave: DTUIF, biomarcador urinário, DRA.

ABSTRACT

Given the prevalence of acute kidney disease in cats with obstructive conditions and the few studies with molecular markers of acute kidney injury, the aim of this study was to characterize kidney injuries and to identify the precocity of kidney injury with urinary glutamyltransferase range. Twenty adult male cats, of different breeds, with urinary obstruction caused by a feline idiopathic cystitis diagnosed clinically by laboratory and imaging tests, in addition to a control group of 10 cats were used. An increase in creatinine values ($p = 0.0068$), urea ($p = 0.0033$) and urinary protein / creatinine ratio ($p < 0.05$) was observed compared to the control group. The GGtu values did not show statistical differences between the groups.

Keywords: FLUTD, urinary biomarker, AKD.

1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos que desempenham funções importantes para o controle da homeostasia do organismo como excreção de produtos finais do metabolismo e controle das concentrações da maioria dos constituintes fluidos do organismo. São responsáveis pela dinâmica hídrica corpórea, equilíbrio ácido-básico, produção e regulação de hormônios, manutenção da pressão arterial, volemia, metabolismo do cálcio e eritropoiese (REECE, 2006).

A doença renal aguda (DRA) representa um espectro de mecanismos associados a o aparecimento súbito de lesão renal que pode ser imperceptível clinicamente em estádios iniciais (IRIS, 2015). O termo lesão renal aguda (LRA) é utilizado em medicina humana para melhor definir a variedade de doenças agudas que acometem os rins e reforçar o conceito de que DRA engloba um contínuo dano funcional no parênquima renal com ampla manifestação clínica (THOMAS *et al.*, 2011).

Doença do trato urinário inferior felino (DTUIF) é um termo geral para descrever a ampla variedade de enfermidades que afetam o trato urinário inferior de gatos, como a cistite idiopática felina, urolitíase, infecção do trato urinário e anormalidades anatômicas e neurológicas (DEFAUW *et al.*, 2011).

Um biomarcador de DRA ideal seria aquele que fosse facilmente mensurável, sem interferência de outras variáveis biológicas e capaz tanto de detectar precocemente uma lesão renal, quanto de estratificar seu risco (SIROTA *et al.*, 2011).

A Gama glutamiltransferase urinária (GGTu) é uma enzima que se localiza na borda em escova dos túbulos contorcidos proximais e na alça de Henle dos néfrons. Quando a GGTu está presente na urina indica uma possível injúria, usualmente associada à lesão ou necrose epitelial tubular (RIVERS *et al.*, 1996). Normalmente, aumento de duas a três vezes o valor basal indicam lesão do epitélio tubular, sendo considerada um marcador precoce de dano tubular renal (GRAUER, 2011).

Devido aos poucos estudos sobre biomarcadores precoces de lesão renal aguda na medicina veterinária, o objetivo deste trabalho foi caracterizar as lesões renais mediante a urinálise e utilizar a GGTu como biomarcador precoce de lesão renal em gatos com nefropatias obstrutivas.

2 METODOLOGIA

Neste estudo foram utilizados 20 gatos (*Felis catus*) machos, de diferentes raças, com idades superiores a 1 ano, portadores de obstrução urinária diagnosticada por parâmetros clínicos, exames

laboratoriais (hemograma completo, determinação dos valores plasmáticos de creatinina, ureia, albumina, fosfatase alcalina, AST e ALT), urinários e exame ultrassonográfico. Amostras de urina foram coletadas por cistocentese para realização da urinálise, sendo avaliados os aspectos físicos, químicos e microscópicos. Foram determinados valores de creatinina urinária, proteína urinária e realizado cálculo para obtenção da relação proteína-creatinina urinária. A determinação da GGT urinária foi realizada conforme descrito por Deschepper *et al.* (1989). O grupo controle consistiu de 10 gatos machos, de diferentes raças, com idade superior a 1 ano, sem histórico de obstrução urinária e clinicamente saudáveis. Na análise estatística descritiva foram utilizados média e erro padrão da média. Para estatística analítica utilizaram-se testes paramétricos considerando estatisticamente significativos valores de probabilidade de ocorrência da hipótese nula inferior a $p < 0,05$. As diferenças entre os grupos controle e com nefropatia obstrutiva foram avaliadas por teste t de Student não-pareado. As análises e elaboração de gráficos foram realizadas através dos softwares Sigma Plot® 12.0 e GraphPad Prism® 6.0. Os experimentos realizados foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (protocolo 157637731/2017).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hemograma completo não revelou alterações significativas, corroborando com a literatura (MONAGHAN *et al.*, 2012). A maioria dos animais atendidos (70%) apresentou valores de creatinina acima dos valores de referência ($7,665 \pm 1,644$) em relação aos animais saudáveis ($1,133 \pm 0,08457$), $p = 0,0068$ (Figura 1A). Em relação aos valores séricos de ureia, 55% apresentaram valores elevados ($166,6 \pm 26,68$) quando comparados com os animais saudáveis ($48,44 \pm 2,461$) $p = 0,0033$ (Figura 1B). Estudos mostraram que o aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina em animais obstruídos ocorre devido a supressão da filtração glomerular (SAEVIK *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2014) o que caracteriza um quadro de LRA. Segundo Neri e colaboradores (2016), quanto maior o período de obstrução, maiores são os níveis séricos de metabólitos urêmicos, creatinina e ureia.

A densidade urinária apresentou-se dentro dos valores de referência ($1023 \pm 1,381$), apenas um animal apresentou isostenúria (Figura 2). Esses resultados eram esperados conforme literatura (FONSECA *et al.*, 2012). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$) demonstrando que em quadros iniciais da LRA é possível que os animais não apresentem alterações na concentração urinária.

O resultado da relação proteína/creatinina urinária revelou que 85% obtiveram valores acima dos valores de referência ($2,007 \pm 0,5519$) com diferença significativa do grupo controle ($p < 0,05$)

(Figura 3). A mensuração das proteínas urinárias tem a função de avaliar a função glomerular e tubular. A avaliação da proteinúria favorece o diagnóstico precoce e confirma a doença renal (PRICE *et al.*, 2005). Em estudo, Fonseca e colaboradores (2012), observaram alterações na relação proteína-creatinina urinária (RPCu) sugerindo perda leve a moderada de proteína indicando a presença de lesão tubular proximal aguda. Dessa forma, o cálculo da RPCu permite inferir que, de fato, houve lesão renal no grupo doente.

Figura 1. A - Box plot da média \pm creatinina sérica SEM no grupo saudável ($2,267 \pm 0,08545$) e doente ($7,665 \pm 1,644$). **B** - Box plot da média \pm uréia SEM entre o grupo gato saudável ($48,44 \pm 2,461$) e o grupo cistite intersticial felina ($166,6 \pm 26,68$) de acordo com os grupos, revelando uma diferença significativa ($p < 0,01$) usando um t de Student não-pareado.

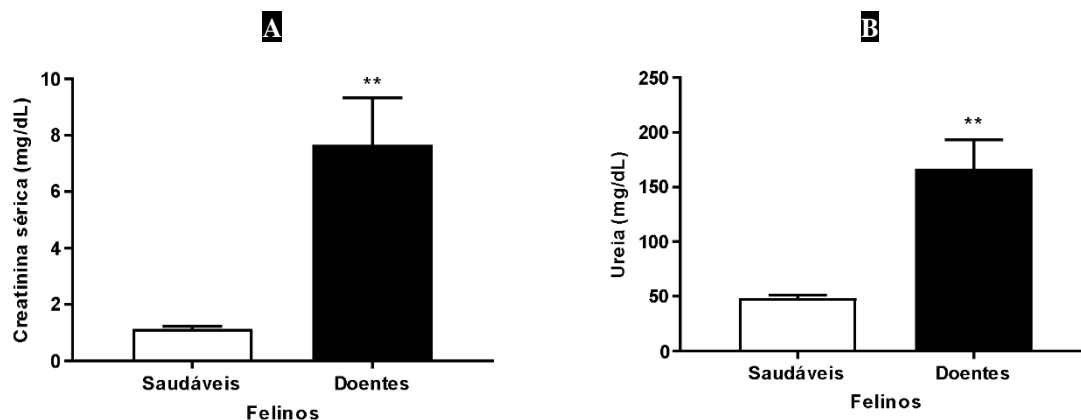


Figura 2. Box plot da média \pm densidade urinária SEM de acordo com os grupos, revelando que não houve uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo gato saudável ($1025 \pm 1,863$) e o grupo cistite intersticial felina ($1023 \pm 1,381$) usando um t de Student não pareado.

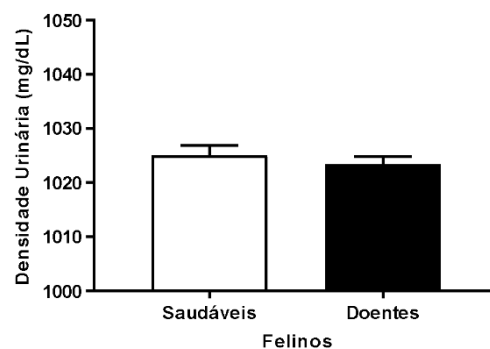


Figura 3. Box plot da média \pm RPC SEM entre o grupo saudável ($0,2614 \pm 0,2032$) e o grupo cistite intersticial felina ($2,007 \pm 0,5519$) de acordo com os grupos, revelando uma diferença significativa ($p < 0,05$).

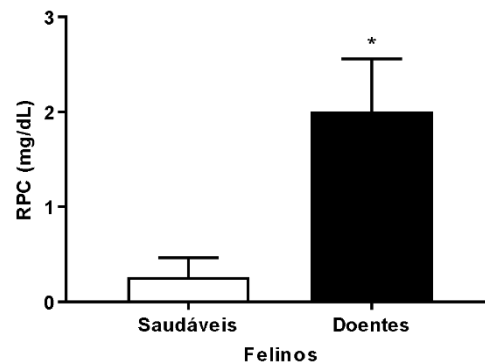


Figura 4. Box plot da média \pm GGT urinária SEM entre o grupo saudável ($41,88 \pm 7,826$) e o grupo cistite intersticial felina ($50,41 \pm 13,08$) de acordo com os grupos, revelando que não houve uma diferença significativa. Todos as análises foram realizados pelo test t de Sudent não-pareado.

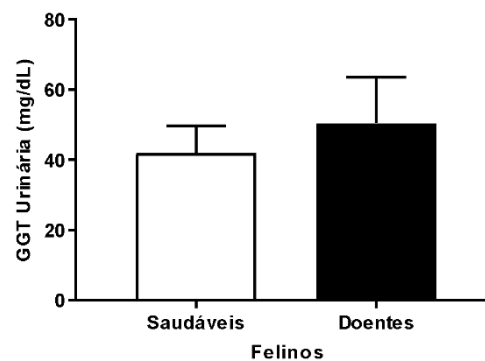
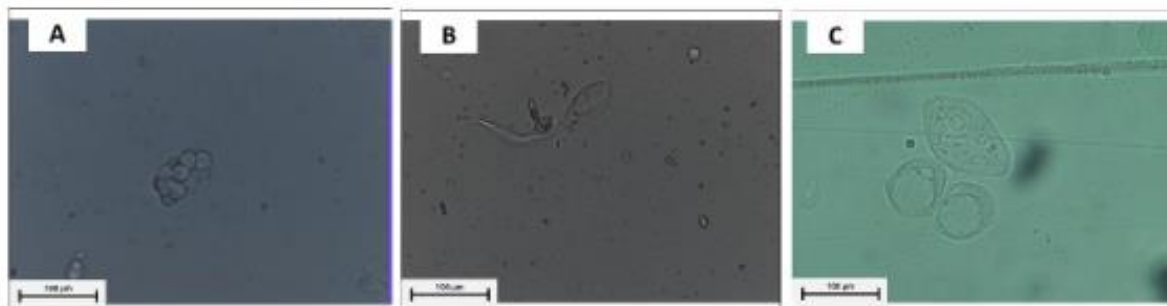


Figura 5. Fotomicrografias dos achados patológicas de citologia urinária de gatos com cistite intersticial felina. **A** - Célula Tubular Renal. **B** - Célula da pelve renal. **C** - Células em anel de sinete. Aumento de 400X.



A atividade da GGTu pode ser utilizada como marcador de lesão renal (RIVERS *et al.*, 1996). Neste estudo, entretanto, não houve diferença significativa na atividade da GGTu entre os grupos (Figura 4). No grupo doente a GGTu variou entre 5,3 U/L e 250,65 U/L ($50,41 \pm 13,08$), demonstrando ampla variação entre os valores mínimo e máximo, o que pode ter contribuído para este resultado. Outro estudo também observou variação importante nos valores de GGTu entre os indivíduos, porém, foi possível relacionar seu aumento a lesão renal (FONSECA *et al.*, 2012).

Embora a GGTu não tenha apresentado diferença estatística significativa entre os grupos, observou-se que a média dos valores do grupo doente foi maior que o grupo saudável sugerindo que seu aumento pode ser associado à LRA.

Na avaliação da citologia urinária os principais achados foram: presença de leucocitúria (90%), grande quantidade de hemácias (75%), células epiteliais tubulares (70%), presença de células em anel de sinete (40%) e célula da pelve renal (Figura 5A-C). Os achados da urinálise corroboram com outros já relatados como hematúria, proteinúria e moderada presença de leucócitos (NERI *et al.*, 2016). A avaliação do sedimento urinário pode contribuir para o diagnóstico da DRA (LOOR *et al.*, 2013). A hematúria observada nos animais deste estudo foi bastante elevada, em 53,3% das amostras observou-se à sedimentoscopia incontáveis hemácias, sendo consistente com achados de LRA. Esses resultados apontam a importância da realização da urinálise como um exame complementar acessível que pode contribuir para o diagnóstico da lesão renal.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRA é uma patologia frequente na clínica de felinos e, caso não diagnosticada rapidamente, pode evoluir para cronicidade ou levar a óbito. Atualmente, o principal desafio é realizar o diagnóstico de forma precoce a fim de contribuir para um melhor prognóstico do animal. Neste estudo, os achados da urinálise revelaram intensa hematúria e leucocitúria, além de células epiteliais tubulares, demonstrando que a realização deste exame permite considerar achados que podem estar associados às nefropatias, contribuindo para o diagnóstico da LRA. Embora a GGTu não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos pode-se observar que a média do grupo doente foi maior que a média do grupo controle sugerindo que, a GGTu pode estar associada à LRA e ser utilizada como um marcador para o diagnóstico precoce da DRA. Entretanto, estudos complementares associando a GGTu com a LRA em felinos com nefropatias obstrutivas precisam ser melhores compreendidos a fim de que, futuramente, possam contribuir para o diagnóstico precoce da LRA.

REFERÊNCIAS

DEFAUW, P. A.; VAN DE MAELE, I.; DUCHATEAU, L.; POLIS, I. E.; SAUNDERS, J. H.; DAMINET, S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, n. 12, p. 967-975, December 2011.

De SHEPPER, J.; De COCK, I.; & CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**; v.46, p.396-400, 1989.

FERREIRA, G. S.; CARVALHO, M. B.; AVANTE, M. L. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de gatos com sinais de trato urinário inferior. **Archives of Veterinary Science**, v. 19, n. 4, p. 42-50, 2014.

FONSECA, L. A. et al. Nefrotoxicidade da prednisona em felinos. **Ciência Animal Brasileira**, v.13, n.3, p.353-358, 2012.

GRAUER, G. Proteinuria: measurement and interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, 121-127, 2011.

IRIS. (2015). *IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI)*. Acesso em 21 de setembro de 2016, de IRIS (International Renal Interest Society). Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html>.

DE LOOR, J.; DAMINET, S.; SMETS, P.; MADDENS, B.; MEYER, E. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p.998-1010, 2013.

MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute kidney injury – Approach to diagnosis, treatment and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 2012, Vol. 14, p. 785-793.

NERI, A. M.; MACHADO, L. H. de A.; OKAMOTO, P. T. C. G.; FILIPPI, M. G.; TAKAHIRA, R. K.; MELCHERT, A.; LOURENÇO, M. L. G. Routine screening examinations in attendance of cats with obstructive lower urinary tract disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.31(4), p.140-145, 2016.

PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic. *Clinical Chemistry*. [Baltimore], v. 51, p. 1-11, 2005.

REECE, W. O. Função renal nos mamíferos. In: **Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**, 12^a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, p.67- 96.

RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; O'BRIEN, T. D.; KING, V. L.; POLZIN, D. J. Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**. [Lakewood]. v. 32, p. 323-336, 1996.

SAEVIK, B. K.; TRANGERUD, C.; OTTESEN, N.; SORUM, H.; EGGERTSDÓTTIR, A. V. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, Vancouver, v. 13, n. 6, p. 410-417, June 2011.

SIROTA, J. C.; KLAWITTER, J.; EDELSTEIN, C. L. Biomarkers of acute kidney injury. **Journal of Toxicology**, 2011. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/328120>.

THOMAS, A. A.; DEMIRJIAN S.; LANE, B. R.; SIMMONS, M. N.; GOLDFARB, D. A.; SUBRAMANIAN, V. S.; CAMPBELL, S. C. Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. **Urology**, 2011, v. 77, p. 5 – 11.