

# N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG) para identificação de injúria renal, como sinalizador precoce de insuficiência renal aguda - Revisão de literatura

N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) for identification of renal injury, as early warning score of acute renal failure - Literature review

**Luiz Eduardo de Souza Tassini** – Mestre em Medicina Veterinária (UFMG)

**Júlio César Cambraia Veado** – Prof. Associado II – Escola de Veterinária (UFMG) cambraia@ufmg.br

**Fabiola de Oliveira Paes Leme** - Profa. Adjunto II – Escola de Veterinária (UFMG)

**Daniela Bastos de Souza Karam Rosa** – Médica Veterinária

**Tathiana Mourão dos Anjos** – Doutoranda em Medicina Veterinária (UFMG)

**Marthin Raboch Lempek** – Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais – Escola de Veterinária (UFMG)

**Mário César Rennó de Araújo** – Mestrando em Medicina Veterinária (UFMG)

Tassini LES, Veado JCC, Leme FOP, Rosa DBSK, Dos Anjos TM, Lempek MR, De Araújo MCR. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2015; 13(43); 80-88.

## Resumo

Estudos vêm propondo o emprego de exames que sinalizam injúria renal, conceituando estas análises como sinalizadores precoces de insuficiência renal. A caracterização de injúria renal aguda, de insuficiência renal aguda e de renoproteção, ajuda na compreensão do estímulo dado a este grupo importante de avaliadores, aqui representados pela enzima N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase.

**Palavras-chave:** injúria renal aguda, enzimúria, insuficiência renal aguda

## Abstract

Studies have proposed the use of tests that signal kidney injury conceptualizing these analyzes as early markers of kidney failure. The characterization of acute kidney injury acute renal failure and renoprotection helps in the comprehension of the stimulus given to this important group of evaluators here represented by N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase.

**Keywords:** acute renal injury, enzimuria, acute renal failure

## Introdução

Por muito tempo as abordagens dos pacientes nefropatas estiveram relacionadas às investigações de alterações de funções renais, utilizando exames que identificam comprometimento da excreção, reabsorção ou secreção de células renais.

Tais exames têm como característica comum,

acusarem alterações somente quando cerca de 66 a 75%, dos néfrons de ambos os rins, se mostram comprometidos. Este fato revela um caráter tardio de identificação podendo, muitas vezes, ser impossível reverter um quadro instalado, e comprometer desta forma, funções renais de modo permanente.

Pacientes nessas condições passam a ter uma vida limitada, monitorada, sob risco de desencadear

## N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG) para identificação de injúria renal, como sinalizador precoce de insuficiência renal aguda

momentos de desequilíbrio da homeostase, com menor expectativa e qualidade de vida. Para muitos destes pacientes restam os tratamentos dialíticos e o transplante renal.

O primeiro exame solicitado na rotina, para esclarecer se há comprometimento renal, é a avaliação da função excretora, em geral a primeira função alterada. Para tanto, mede-se as concentrações séricas de ureia e creatinina, que, quando acima dos valores de normalidade, indicam deficiência de excreção. Este, normalmente, é um indicativo de insuficiência renal. A partir daí é necessário que o médico veterinário identifique se o aumento de ureia e creatinina tem origem pré-renal, renal ou pós-renal e qual tipo de insuficiência renal pode estar presente – aguda ou crônica – visto que estes sinais podem ocorrer tanto nos casos de injúria renal aguda quanto nos de doença renal crônica (1).

Sabe-se que a injúria renal pode levar a alterações de função. Concentrações séricas de ureia e creatinina são marcadores de função excretora e, mesmo que apresentem valores dentro de um intervalo de normalidade, é possível que haja uma injúria renal. Esta característica justifica a necessidade de utilização de métodos de avaliação que sinalizem injúria renal (1,2). Tanto a identificação da injúria como o acompanhamento para impedir seu avanço são consideradas práticas de renoproteção (3,4).

Diferentemente da ureia e creatinina, que podem ser consideradas marcadores de avaliação tardios, existem marcadores que têm a qualidade de evidenciar dano a células renais, como é o caso dos marcadores enzimáticos urinários. Devido às diferentes porções do néfron conterem enzimas características, as enzimas urinárias podem ser utilizadas para localizar a lesão renal. As enzimas urinárias também podem ser utilizadas para avaliar o grau de lesão renal através do aumento de sua atividade urinária (5). Em cães, as enzimas urinárias têm sido primariamente utilizadas na avaliação de nefrotoxicidade aguda por serem testes sensíveis e não invasivos para o diagnóstico de lesão tubular renal (6,7,8). É observada uma baixa atividade de enzimas urinárias em animais saudáveis e, a constatação de aumento de sua atividade, sinaliza que há injúria renal. Assim, o clínico pode atuar de forma precoce, tendo a possibilidade de reverter o quadro e evitar que se torne uma insuficiência renal (9).

Devido à limitada sensibilidade dos métodos disponíveis para a avaliação e monitoramento de

injúria renal, enzimas urinárias, como N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, Gama-glutamil-transferase, fosfatase alcalina e antígenos epiteliais dos túbulos renais vêm sendo estudados e avaliados como marcadores de injúrias renais. Estas enzimas podem dar informações sobre o início da lesão e sua progressão, devido à variação de sua atividade no curso da injúria renal (5,10).

A N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase é uma enzima lisossomal presente em altas concentrações nas células dos túbulos proximais renais. Seu peso molecular de 140 kDa não permite filtração glomerular, sendo que o aumento de sua atividade na urina é um dos indicadores mais sensíveis de injúria tubular. Ela reflete predominantemente lesões tubulointersticiais, incluindo as causadas por aminoglicosídeos e outras drogas nefrotóxicas (11). Caso se observe valor da atividade da enzima acima do valor da faixa de referência para normalidade, pode-se considerar que há lesão de parênquima renal. Tal constatação pode alterar, ou mesmo, guiar a conduta do clínico, de forma a evitar a progressão da injúria e possível instalação de quadro de insuficiência renal (12,13,14).

Esta revisão de literatura tem por objetivo firmar conceitos de injúria renal, injúria renal aguda, insuficiência renal aguda, renoproteção e apresentar a N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase como método de diagnóstico precoce de insuficiência renal aguda, monitoramento da injúria renal e de determinação de prognóstico.

## Revisão de literatura

### - Injúria renal aguda

Por muito tempo, “insuficiência renal” foi a expressão utilizada para representar situações em que afecções, que atingem os rins, somente podiam ser identificadas quando eram observadas alterações clínicas ou laboratoriais de função ou funções renais. Como insuficiência renal subentende-se “funcional”, sendo então, a expressão insuficiência utilizada para definir uma condição onde observa-se alteração de uma ou mais funções renais. Hoje, com o uso de exames considerados precoces à insuficiência, também conhecidos como identificadores de injúria, é possível identificar agressão antes da instalação do quadro de insuficiência funcional. Assim, a expressão “insuficiência renal aguda” vem

sendo substituída por “injúria renal aguda”. Esta substituição, ainda reforça a importância da causa (injúria, agressão) nesta afecção (1). A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) propôs uma nova definição e classificação de injúria renal aguda (IRA), a fim de uniformizar este conceito (Quadros 1 e 2), para efeitos de estudos clínicos e, principalmente, para prevenir e facilitar o diagnóstico desta síndrome, na tentativa de diminuir sua alta morbidade e mortalidade (15).

A expressão injúria renal aguda tenta atingir um grupo de pacientes portadores de alterações

renais graves, ou não, sem, contudo, que estejam com sinais de insuficiência renal, como é o caso de animais com glomerulonefrites ou injúrias tubulares isquêmicas ou tóxicas. Nestes animais, a injúria está presente, porém, a insuficiência, muitas vezes, ainda não está instalada (1).

A insuficiência renal aguda é o estado no qual os rins perdem, de modo súbito a capacidade de exercício de uma ou mais funções, devido a um fator primário, levando a um aumento brusco da concentração sérica de ureia e creatinina (azotemia) (16). É causada por alterações hemodinâmicas, intrínsecas

Adaptado de [www.iris-kidney.com](http://www.iris-kidney.com)

Estágio de IRA	Creatinina sérica	Descrição clínica
<b>Estágio I</b>	<b>&lt;1,6 (mg/dL)</b>	<p><b>IRA não azotêmica:</b></p> <p>a. <b>IRA documentada (Histórico, clínica, laboratório ou evidência de IRA em imagem)</b></p> <p>b. <b>Aumento progressivo não azotêmico na creatinina sérica; <math>\geq 0,3</math> mg/dL dentro de 48 horas</b></p> <p>c. <b>Oligúria (&lt;1 mL/Kg/Hr) ou anúria por mais de 6 horas</b></p>
<b>Estágio II</b>	<b>1,7 - 2,5 mg/dL</b>	<p><b>IRA média</b></p> <p>a. <b>IRA documentada e estática ou azotemia progressiva</b></p> <p>b. <b>Aumento progressivo e azotêmico na creatinina sérica; <math>\geq 0,3</math> mg/dL dentro de 48 horas</b></p> <p>c. <b>Oligúria (&lt;1 mL/Kg/Hr) ou anúria por mais de 6 horas</b></p>
<b>Estágio III</b>	<b>2,6 - 5,0 mg/dL</b>	
<b>Estágio IV</b>	<b>5,1 - 10,0 mg/dL</b>	<p><b>IRA moderada a grave:</b></p> <p>a. <b>IRA documentada e aumento grave de azotemia e prejuízo de função renal</b></p>
<b>Estágio V</b>	<b>&gt;10,0 mg/dL</b>	

**Quadro 1.** Classificação da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), para injúria renal aguda (18)

Estágio de IRA	Creatinina sérica	Subestágio
Estágio I	<1,6 mg/dL	<b>Cada estágio de IRA é subestadiado como:</b> <b>1. Não oligurico ou oligoanurico</b> <b>2. Requer terapia de transplante</b>
Estágio II	1,7 – 2,5 mg/dL	
Estágio III	2,6 – 5,0 mg/dL	
Estágio IV	5,1 – 10,0 mg/dL	
Estágio V	>10,0 mg/dL	

**Quadro 2.** Sub-estadiamento de pacientes portadores de injúria renal aguda segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) (18)

glomerulares ou tubulares, ou por uma eliminação de urina deficiente. Em muitos casos o dano tubular, que pode levar à insuficiência renal, desenvolve-se em ambiente hospitalar, muitas vezes, de forma inadvertida quase sempre associada a procedimentos terapêuticos, como por exemplo, uso de drogas potencialmente nefrotóxicas (17).

Pode também estar associada à regulação anormal do equilíbrio eletrolítico, ácido básico e hídrico. A insuficiência renal aguda trata-se, portanto, de uma condição na qual uma ou mais funções renais estão alteradas. A função renal pode ser comprometida de forma agressiva, causando riscos à sobrevivência do paciente, se a resolução não ocorrer dentro de um curto período de tempo. A insuficiência renal aguda é consequência de alguma alteração, ou seja, há uma causa (1).

A identificação da injúria é ato fundamental, pois a IRA pode ser reversível se tratada rapidamente, impedindo-se a instalação da insuficiência.

Se a agressão não for suficiente para provocar a perda definitiva do parênquima renal, há o restabelecimento anatômico e funcional dos néfrons. A persistência da injúria pode acarretar na instalação de um quadro irreversível, gerando doença renal crônica, ou mesmo, em muitos pacientes pode ser grave o suficiente para causar o óbito (19). Em estudo realizado em pacientes, cães e gatos, com insuficiência renal aguda adquirida em hospital, a taxa de sobrevivência foi de 40% (20). Em outro estudo retrospectivo com 99 cães, com diferentes tipos de IRA, 22% dos animais morreram, 34% foram eutanasiados, 24% sobreviveram, mas evoluíram para doença renal crônica (DRC), e apenas 19% recuperaram a função renal normal ou adequada. Esses estudos ressaltam a importância da detecção precoce do dano tubular agudo e da prevenção da instalação de quadros de insuficiência renal aguda (21).

Fazendo-se uso da sinalização precoce, o clínico tem condições de instituir monitoramento e manejo ad-

equado e, principalmente, preventivo, da insuficiência renal, aumentando a sobrevida do paciente (22).

## - Injúria renal

Qualquer condição que cause uma agressão glomerular, tubular ou do interstício renal é considerada uma injúria renal. As injúrias podem ser discretas e não causar qualquer dano ao parênquima renal. Entretanto, muitas delas são a causa da instalação dos quadros de insuficiência funcional.

Quando detectado e avaliado o grau da agressão, pode-se determinar a continuação de uma ação ou sua interrupção. Identificar injúrias de forma precoce é uma medida preventiva de alto valor clínico, sendo considerada uma atitude de renoproteção, procedimento muito desejado na nefrologia moderna (1).

## - Tipos de injúria renal

### *Injúria renal aguda pré-renal (IRA pré-renal)*

A injúria pré-renal ocorre devido a uma interferência hemodinâmica, com diminuição da perfusão renal, iniciando muitas vezes, sem a ocorrência de dano estrutural renal. Os rins recebem cerca de 20 a 25% do sangue proveniente do débito cardíaco; assim, qualquer afecção que cause alteração hemodinâmica, como desidratação, anemia, sedação (anestesia), hipovolemia (hipotensão) e/ou hemorragia pode comprometer a irrigação sanguínea renal. Estas injúrias comprometem inicialmente, e principalmente, a função excretora renal, visto que essas funções dependem do fluxo sanguíneo. Ocorrerá acúmulo de catabólitos, havendo azotemia e o animal poderá, ainda, manifestar sinais clínicos variados (1,19).

Com o comprometimento da perfusão renal haverá hipóxia e pouca nutrição às células dos túbulos renais, ocasionando desprendimento de celular, apoptose e

liberação de integrinas. Ocorrerá formação de lacunas nos túbulos, de cistos, edema intersticial, formação de cilindros e, em quadro mais grave, nefrose isquêmica ou necrose tubular aguda (1,19,23).

### **Injúria renal aguda intrínseca (IRA renal)**

As injúrias renais agudas intrínsecas podem ser glomerulares, tubulares e/ou intersticiais. Refere-se a uma condição que afeta diretamente o parênquima renal, suficiente para causar significativa diminuição da taxa de filtração glomerular, com conseqüente aumento dos resíduos nitrogenados no sangue, caracterizando sinais de uma insuficiência renal funcional (24).

Qualquer afecção que cause um dano glomerular pode ser classificada como uma injúria renal glomerular. Afecções que provocam estímulo à produção de anticorpos, resultando em formação de imunocomplexos, são grandes causadoras de IRA glomerular, a qual é uma das maiores causadoras de óbito em pacientes portadores de IRA. Cita-se aqui as infecciosas: Leishmaniose, Leptospirose,

Erlichiose, Piometra, doença periodontal, dentre outras; e as inflamatórias, tais como, dermatites, poliartrites, pancreatites, etc. As glomerulopatias são consideradas as injúrias renais agudas mais graves, mais difíceis de serem tratadas e que apresentam maior índice de insucesso terapêutico, sendo, normalmente, associadas a uma doença grave e, a principal causa de doença renal crônica adquirida em cães (25).

Os túbulos, que representam a composição celular dos rins, podem, assim como os glomérulos, receber agressões e perder sua integridade, comprometendo uma ou mais de suas funções. Hipóxia e falta de nutrientes causam degeneração e conseqüente morte celular. Pelo fato dos túbulos renais serem constituídos de uma camada única de células, a perda de uma célula, pode representar um dano grave ao parênquima renal. As causas mais comuns das injúrias tubulares são necrose tubular aguda, como causa isquêmica, glomerulonefrite, lesão arteriolar, nefrite intersticial aguda induzida por medicamentos, deposição intrarenal de sedimentos, embolização pelo colesterol, hemoglobinúria, mioglobulinúria; substâncias diversas como venenos, metais pesados, pesticidas, que apresentem potencial nefrotóxico, podendo acarretar em apoptose e destruição dos túbulos (1,26).

### **Injúria renal aguda pós-renal (IRA pós-renal)**

Na insuficiência renal aguda pós-renal a causa inicial está distal aos néfrons. Qualquer fator que interrompa a passagem da urina formada pelas vias urinárias, como processos obstrutivos do trato urinário, tais como urolitíase, cistite idiopática e intersticial felina, neoplasia, hiperplasia prostática benigna e ruptura da bexiga, podem levar ao aumento da pressão do líquido no interior dos túbulos renais. A pressão aumentada interfere com a filtração glomerular e leva ao acúmulo de catabólitos no organismo do animal (24).

### **- Enzimas urinárias**

As células que compõem o arcabouço dos túbulos renais contêm diversas enzimas em diferentes partes de sua estrutura. Por serem originadas de organelas celulares específicas, o aumento na atividade urinária destas enzimas indica a ocorrência de lesão em sua célula de origem, o que garante sua especificidade como marcador (32). Assim como grande parte das enzimas séricas, possuem peso molecular que não permite que sejam filtradas pelos glomérulos. Em situação normal estas enzimas estão presentes em baixa concentração na urina.

Assim, o aumento em sua atividade urinária acima do valor de referência considerado permite a identificação de uma injúria ou mesmo, avaliar o grau de lesão renal, indicando, por exemplo, necrose tubular renal (5,33).

As análises que indicam injúria às células renais, como a dosagem de atividade urinária da Gama-glutamyl-transferase (GGT) e da N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), são sensíveis o suficiente para permitir a detecção de injúrias, diferente daqueles marcadores que avaliam funções renais, como a dosagem sérica de ureia e creatinina (Figura 3). Valores de concentrações séricas de ureia e creatinina acima da faixa de normalidade ocorrem quando cerca de 66 a 75% dos néfrons de ambos rins apresentam suas funções comprometidas. Assim, consideram-se estes marcadores como tardios, pois são marcadores de função e não de injúria (34,35).

O aumento na atividade de enzimas urinárias foi observado em nefropatias induzidas pela gentamicina, em situações nas quais as análises de função renal, indicavam concentrações séricas de ureia e creatinina dentro da faixa de normalidade, o que reforça a capacidade de identificação de injúria pela determinação da atividade urinária dessas enzimas (6,7,8,36).

Valores de normalidade para atividade de enzimas urinárias em seres humanos, já existem e muitos são

Adaptado de Vadya et al, 2008

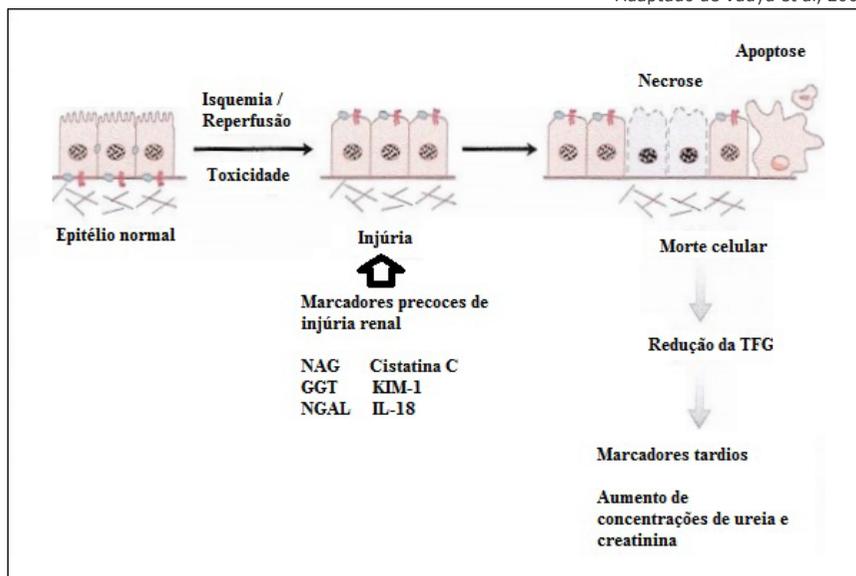


Figura 1 - Marcadores de injúria e de função.

bem definidos. Em medicina veterinária as enzimas urinárias vêm sendo estudadas, porém em alguns casos, como no caso da N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, seus valores de normalidade ainda não foram bem determinados, ou então, os ensaios foram realizados utilizando técnicas e parâmetros para humanos. Além disso, pouco se sabe sobre a relação dessas enzimas com outros marcadores urinários e sanguíneos, ou se sofrem interferência em sua atividade, por fatores como sexo ou idade (1,32,33).

### - N-ACETYL- $\beta$ -D-GLUCOSAMINIDASE

A N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase é uma enzima lisossomal presente em altas concentrações nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais, e é estável em urina ácida (38). Quando há maior excreção de proteínas nos túbulos renais, há aumento da atividade lisossomal e consequente liberação de NAG (39,40). Seu peso molecular de 140 kDa não permite filtração glomerular; assim sua atividade urinária aumentada é um dos indicadores mais sensíveis de injúria renal (32,39).

A elevada atividade urinária da enzima foi relatada em humanos na injúria renal aguda de etiologia diversa. A atividade de NAG foi comparada a de outros dois marcadores: KIM-1 (glicoproteína transmembrana do tipo um) e a NGAL (Lipocaína associada à gelatinase neutrofílica), sendo avaliada antes e após a realização de cirurgia cardíaca em 77 pacientes, dos quais

28 desenvolveram injúria renal aguda pós-cirúrgica.

A NAG apresentou aumento de atividade urinária imediatamente após a cirurgia, seguida pela NGAL e pelo KIM-1, sendo que este último, teve aumento de atividade três horas após o procedimento.

A NAG apresentou aumento de atividade precoce e indicou injúria de forma sensível e específica (41). O aumento da atividade urinária de NAG é observado em indivíduos expostos a drogas potencialmente nefrotóxicas, sendo que isso se deve, provavelmente, à disfunção das células tubulares epiteliais, causada pelo aumento do fluxo proteico no lúmen tubular.

Foi avaliada a correlação do aumento da atividade de NAG urinária com o valor de proteinúria avaliado em 136 pacientes humanos portadores de glomerulonefrite. Nesse estudo a NAG foi considerada um marcador confiável de toxicidade tubular causada pela proteinúria no estágio inicial de nefropatia idiopática, glomerulosclerose e em indivíduos com injúria renal, porém sem alteração de função renal. Nos indivíduos que apresentaram função renal normal, a atividade urinária da enzima estava acima de seu intervalo de normalidade (42).

A atividade urinária de NAG foi avaliada em situações de intoxicação por chumbo em humanos, sendo comparada ao ALA-U (Ácido aminolevulínico), indicador biológico de escolha para esses casos. Foram avaliados indivíduos que apresentavam concentração de chumbo no sangue menor que 40mg / dL, intervalo no qual o ALA-U ainda não apresenta

aumento de atividade significativo. Ao realizar a análise da urina desse grupo e do grupo controle, a NAG apresentou atividade urinária aumentada nos indivíduos expostos ao chumbo, enquanto o ALA-U manteve-se dentro de seu intervalo de referência. Já na avaliação do grupo controle, ambos marcadores apresentaram concentrações dentro de seu intervalo de normalidade. Concluiu-se que o aumento da atividade urinária de NAG e o possível efeito subclínico da exposição a baixas concentrações de chumbo podem ser evidenciados antes da alteração da atividade do ALA-U. Assim, o aumento da atividade urinária de NAG indica injúria renal na exposição plúmbica (43).

A injúria renal observada na diabetes é caracterizada estruturalmente tanto por lesões glomerulares e nos túbulos intersticiais, como mudanças funcionais, elevando a severidade da microalbuminúria e alterando a TFG (44,45). A presença de DRC em diabéticos está aumentando e cerca de 40% dos pacientes necessitam de diálise ou transplante (46). A hiperglicemia é o principal fator metabólico associado ao dano renal irreversível na diabetes mellitus, pois a passagem de concentrações aumentadas de glicose nos túbulos renais leva à injúria renal. Embora a microalbuminúria tenha sido considerada por muito tempo como um marcador importante para a nefropatia diabética, por refletir a perda da seletividade glomerular, a estimativa da função renal tubular e sua integridade podem prover uma sinalização precoce de agressão renal e identificar indivíduos em risco de desenvolver disfunção renal (47). A atividade urinária da NAG foi avaliada em comparação à microalbuminúria e creatinina sérica, em humanos portadores de diabetes mellitus. Nesse estudo, em 90% dos pacientes, a NAG apresentou atividade urinária aumentada, enquanto a proteinúria não apresentava concentração significativa e a creatinina se manteve dentro de seu intervalo de normalidade. O resultado é consistente com o papel da NAG como sinalizador precoce de injúria renal (48).

A atividade urinária aumentada da NAG também foi observada em lesões tubulointersticiais causadas por aminoglicosídeos e outras drogas nefrotóxicas (11), exposição a cádmio (49) e uso de meio para contraste (50).

Em 2007, Liangos et al. avaliaram a ação da NAG no monitoramento de pacientes com IRA. O trabalho teve como objetivo comparar a atividade da NAG nesses indivíduos com as concentrações de ureia e creatinina sérica durante seu período de internação e assim avaliar se o paciente estava compensado, se a injúria estava regredindo ou progredindo. Foi de-

terminada a atividade urinária de NAG, ureia e creatinina sérica em 201 pacientes. Os valores obtidos foram correlacionados ao risco de necessidade de procedimento de diálise ou morte desses pacientes. Observou-se que apesar de alguns indivíduos apresentarem concentrações de ureia e creatinina estáveis e não estarem em uremia, a atividade de NAG estava acima de seu valor de normalidade, indicando que a injúria tubular persistia. De 201 pacientes avaliados, 39% necessitaram de diálise e 24% morreram. Dentre os 37% que sobreviveram, 13% receberam alta hospitalar, porém com a necessidade de manter procedimento de diálise. Os 24% que receberam alta sem necessidade de diálise, apresentaram redução progressiva da atividade urinária de NAG e da concentração de ureia e creatinina. O monitoramento da atividade urinária da NAG mostrou-se como uma ferramenta auxiliar para determinar prognóstico dos pacientes, assim como monitorar a progressão da injúria renal (51).

Em medicina veterinária, a NAG já foi avaliada como biomarcador no desenvolvimento de azotemia em gatos com hipertireoidismo, tratados com metimazol, submetidos a grande risco de apresentarem injúria renal e chegarem ao estágio de doentes renais crônicos. Foram avaliados 24 animais, recém-diagnosticados com hipertireoidismo e não azotêmicos e 10 animais saudáveis. No fim do estudo, os animais foram divididos em três grupos: gatos saudáveis, gatos não azotêmicos e gatos azotêmicos. Os valores de referência de NAG foram determinados para cada grupo, para assim ser possível realizar uma comparação para prever injúria renal e azotemia. Os valores basais de cada grupo foram diferentes, o grupo azotêmico apresentou maior média quando comparado aos outros dois. A NAG apresentou uma capacidade de predição de azotemia de 88,9% nos gatos. A determinação da atividade urinária da NAG demonstrou-se como um recurso para monitorar a injúria renal existente ou mesmo a função renal, permitindo ao clínico ajustar a dosagem do medicamento da melhor e mais segura forma possível (52).

Em estudo realizado por Jepson et al. (2009), foram monitorados 118 gatos, com mais de nove anos de idade, a cada seis meses ou até que desenvolvessem quadro de azotemia. Avaliou-se a capacidade da creatinina sérica, densidade urinária, NAG, relação proteína:creatinina urinária em prever azotemia nesses animais. Desses animais, 30,5% desenvolveram azotemia. No estudo, a NAG foi significativamente maior em gatos que desenvolveram azotemia do que naqueles que não desen-

## N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG) para identificação de injúria renal, como sinalizador precoce de insuficiência renal aguda

volveram. A enzima também apresentou correlação positiva com os outros parâmetros avaliados, considerando-se a predição de azotemia (53).

No estudo de Sato et al. (2002) (54) foram avaliados 48 cães. Destes, 28 (18 machos e 10 fêmeas) eram saudáveis e 20 (10 machos e 10 fêmeas) apresentavam injúria renal ou DRC. Dentre os 20 animais doentes, 7 eram doentes renais crônicos, 2 apresentavam cistite e pielonefrite, 4 cistite, 3 diabetes e 4 cadelas, piometra.

Foram realizadas avaliações da atividade urinária de NAG, urinálise e creatinina sérica desses animais.

Os cães com DRC apresentaram aumento da atividade urinária de NAG antes de haver aumento da concentração de creatinina sérica e não houve correlação significativa entre os dois marcadores. Tais observações em cães com DRC estão de acordo com o encontrado entre seres humanos (55). Em cães que apresentavam exclusivamente cistite, a concentração de NAG se manteve dentro do intervalo de normalidade, havendo aumento apenas nos casos em que os animais apresentavam cistite e pielonefrite. Concentração de NAG acima do valor de referência também foi observada em humanos com pielonefrite (56). Cães com diabetes mellitus apresentaram concentração de NAG acima da normalidade quando havia hiperglicemia e presença de glicose e corpos cetônicos na urina, responsáveis por causar injúria em células tubulares, o que está de acordo com o observado em humanos (48,57). Cadelas com piometra apresentaram concentração de NAG maior que o valor de normalidade antes da ovariectomia e após o procedimento entraram em quadro de insuficiência renal. Cadelas que apresentaram atividade urinária de NAG dentro do valor de referência antes da cirurgia mantiveram a função renal normal após o procedimento. O monitoramento da atividade urinária de NAG mostrou-se eficaz como sinalizador eficaz em quadro de IRA induzida por endotoxemia em piometra. Os autores, então concluíram que a avaliação da atividade urinária de NAG foi importante para o monitoramento de injúria tubular em estágio inicial em cães.

## Considerações finais

A NAG é um marcador que tem se mostrado bastante eficaz em medicina, tanto como método de diagnóstico precoce de insuficiência renal aguda, quanto como recurso para monitoramento de injúria e determinação de prognóstico. Em medicina veterinária existem poucos estudos sobre este marcador. Pesqui-

sas são necessárias para padronização de ensaio para determinação de atividade urinária de NAG em cães e gatos, determinação de valores de referência para NAG nestas espécies, assim como de sua estabilidade urinária. Deter tais informações é essencial para o desenvolvimento de um reagente comercial de diagnóstico de NAG para cães e gatos, permitindo, assim, a aplicação prática deste método de diagnóstico. As injúrias renais estão cada vez mais presentes na rotina da clínica veterinária de pequenos animais, seja associadas às doenças primárias ou à maior longevidade observada nos pacientes. A possibilidade de utilizar um método de diagnóstico de injúria – como a NAG – ou seja, precoce em relação aos métodos de diagnóstico de função renal – tardios – comumente utilizados, pode ser a ferramenta capaz de evitar que o paciente progrida ao estágio de doente renal crônico ou venha a óbito por um quadro de injúria renal aguda.

## Referências

1. Dos Santos KKF. Guia Prático de Nefrologia em cães e gatos. 1ª ed. Rio de Janeiro: LF Livros, 2014.
2. Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA. Urologia e nefrologia do cão e do gato. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
3. Praga M. Slowing the progression of the renal failure. *Kid Intl* 2002; v.61, p.18-22.
4. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A. Definição e classificação de doença renal crônica: uma declaração de posição de Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kid Intl* 2005; v.1, n.4, p.133-143.
5. Clemons FAS. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. *Toxicol Pathol* 1998; 26:29-32.
6. Rocha DF. Apis mellifica no tratamento homeopático da nefrotoxicidade induzida por gentamicina em cães. 2005. 74 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
7. Van Der Harst MR. Gentamicin nephrotoxicity: a comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines. *Vet Res Commun* 2005; 29:247-261.
8. Veado JCC, Rocha DF, Cobucci GC, Melo MM, Bandeira CM, Paes PRO.  $\gamma$ -Glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: Conferência Sulamericana de Medicina Veterinária 2010, Rio de Janeiro
9. Jung K, Mattenheimer H. Urinary enzymes in clinical and experimental medicine. New York, 1992, Springer-Verlag.
10. Melchert A, Laposy CB, Motta YP, Garcia ACFZ. Gama-glutamyl transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. *Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoológica*, Umuarama 2007;10:111-116.
11. Ring E. Urinary N-acetyl-B-D-glucosaminidase activity in patients with cystic fibrosis on long term gentamicin inhalation. *Arch Dis Child* 1998; 78:540-543.
12. Nelson RW, Couto CG. Insuficiência Renal. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
13. Heiene RL, Moe L, Møllmem G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. *Res Vet Sci* 2001; 70:129-137.

## N-acetyl-β-d-glucosaminidase (NAG) para identificação de injúria renal, como sinalizador precoce de insuficiência renal aguda

14. Veado JCC. Hemodiálise: Por que empregar a técnica em animais. *Medvop* 2003; 1 (1): 53- 57.
15. Yu Sy Ouyang HT, Yang JY, Huang XL, Yang T, Duan JP, Cheng JP, Chen YX, Yang YJ, Qiong P. Subchronic toxicity studies of Radix Astragalii extract in rats and dogs. *J Ethnopharmacol* 2007; 110(2): 352-5.
16. Veado JCC, Valle PG, Tassini LES. Efeito de Ômega 3 e Antioxidantes em Cães Portadores de Doença Renal Crônica – Relato de Casos. In: Congresso Medvop de Especialidades Veterinárias. Bento Gonçalves. jul. 2013.
17. Brown SA, Barsanti JA, Cromwell WA. Gentamicin-associated acute renal failure in the dog. *J Am Vet* 1985; 186: 686-690.
18. IRIS Staging of IRA [2014]. Disponível em: [http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging\\_iral](http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_iral)
19. Chew DJ, Dibartola SP, Schenck PA. Urologia e nefrologia do cão e do gato - Rio de Janeiro : Elsevier, 2011. 245p.
20. Behrend EM, Grauer GF, Mani I, Groman RP, Greco DS. Hospital acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). *J Am Vet Med Ass* 1996; 208: 537-541.
21. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 1997; 11, 58-64.
22. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; Jun 8;354(23):2473-83.
23. Schrier RW. Urinary indices and microscopy in sepsis related acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2005; 48:838-841.
24. Stockham SL, Scott MA. Fundamentos de patologia clínica veterinária. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
25. Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 1-14.
26. Motta VT. Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações. Rio de Janeiro: Medbook, 2009.
27. Brenner BM, Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-1930.
28. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 8335: 1175-9.
29. Veado JCC, Tassini LES, Piacesi TMA, Valle PG, Bandeira CM, Melo MM. Inibidores da enzima conversora de angiotensina na nefrologia. In: Simpósio Internacional de Nefrologia e Urologia Veterinárias - SINUV, Porto de Galinhas, 2011.
30. Brenner BM, Taal MW. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57(5):1803-17.
31. Tassini LES, Veado JCS, Valle PG, Piacesi TMA, Bandeira CM, Lagares MA. Ômega-3 como terapia renoprotetora na doença renal crônica. In: Simpósio Internacional de Nefrologia e Urologia Veterinárias - SINUV, Porto de Galinhas, 2011.
32. Grauer GF. Distúrbios urinários. In: Nelson NW, Couto CG. Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais. 2ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2001.
33. Grauer GF, Lane IF. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 4ed. São Paulo: Manole, 1997.
34. Finco DR, Brown SA, Vaden SL, Ferguson DC. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1995; 18, 418-421.
35. Dibartola SP. Autosomal dominant polycystic kidney disease. 18th Annual Veterinary Medical Forum, Seattle 2000; p.438-440.
36. Morita A, Numata Y, Kosugi Y, Noto A, Takeuchi N, Uchida K. Stabilities of N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) isoenzymes in urine: advantage of NAG isoenzyme B measurement in clinical applications. *Clin Chim Acta* 1998; 278: 35-43.
37. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 463-493.
38. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):S14-S19.
39. Greco DS, Turnwald GH, Adams R, Gosset KA, Kearney M, Casey H. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am J Vet Res* 1985; 46 (11): 2332-2335.
40. Rivers BJ, Walter PA, O'Brien TD, King VL, Polzin DJ. 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. *J Am Hos Assoc* 1996; 32(4): 323-336.
41. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 577-83.
42. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, D'Amico G. Urinary N-acetyl-β-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1890-1896.
43. Gonçalves LN, Paoliello MMB, Janeiro V, Junior MM. N-acetyl-β-D-glucosaminidase como biomarcador precoce de disfunção renal para a exposição ocupacional ao chumbo inorgânico. *J Bras Patol Med Lab* 2008; 44 (4): 241-247.
44. Panchapakesan U, Xin-ming C, Pollock CA. Drug insight: thiazolidinediones and diabetic nephropathy – relevance to renoprotection. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 33-43.
45. Mogenson CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. *Diabetes* 1993; 32: 64S-78S.
46. Friedman EA, Friedman AL. Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 681- 3.
47. Whiting PH, Price RG. Importance of early detection of renal dysfunction: value of markers of early renal disease and damage. *Clin Biochem* 2001; 3: 3-8.
48. Kalansooriya A, Jennings P, Haddad F, Holbrook I, Whiting PH. Urinary enzyme measurements as early indicators of renal insult in type 2 diabetes. *Br J Biomed Sci* 2007; v. 64, n. 4, p. 153-156.
49. Bernard A, Lauwerys R. Cadmium, NAG activity, and B2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *Br J Ind Med* 1989; 46: 679-680.
50. Semerci T, Cuhadar S, Akçay FA, Aydın TK, Atay A, Koseoglu M, Bayata S. Comparing the renal safety of isoosmolar versus low-osmolar contrast medium by renal biomarkers N-acetyl-B-D-glucosaminidase and endothelin. *Angiology* 2014; Feb; 65(2):108-12.
51. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, Mackinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:904-912.
52. Lapointe C, Belanger MC, Dunn M. N-acetyl-b-d-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2008; 22:1103-1110.
53. Jepson RE, Vallance C, Syme HM, Elliott J. Urinary n-acetyl-beta-glucosaminidase (nag) index in cats with variable azotaemia and as a predictor of chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22 (3): 730.
54. Sato R, Soeta S, Miyazaki M, Syuto B, Sato J, Miyake Y, Yasuda J, Okada K, Naito Y. Clinical availability of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index in dogs with urinary diseases. *J Vet Med Sci* 2002; Apr;64(4):361-5.
55. Powell SC, Scaro J, Wilson E, Shihabi ZK. Assay of urinary n-acetyl-b1-d-glucosaminidase in a centrifugal analyzer. *Clin chem* 1983; 29: 1717-1719.
56. Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-acetyl-B-D-glucosaminidase and B2-microglobulin. *Arch Intern Med* 1983 143: 1183-1185.
57. Patrick AW, Oliver MD, Howie AF, Dawes J, Macintyre CCA, Frier BE. Urinary excretion of β-thromboglobulin and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in type 1 diabetes: potential indicators of early nephropathy. *Diabete Metab* 1990; 16: 441-447.

Recebido para publicação em: 30/06/2015.

Enviado para análise em: 02/07/2015.

Aceito para publicação em: 06/07/2015