

Biomarcadores da injúria renal aguda

Biomarkers of acute kidney injury

Autores

Luis Alberto Batista Peres^{1,2}

Ademar Dantas da Cunha Júnior¹

Alex Júnior Schäfer²

Aline Liene da Silva²

Arianne Ditzel Gaspar²

Deborah Francisca Scarpari²

Julia Barazetti Ferrari Alves²

Rodolfo Girelli Neto²

Thais Figueiredo Teodoro de Oliveira²

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

² Faculdade Assis Gurgacs - FAG.

RESUMO

A creatinina continua a ser o padrão laboratorial para diagnóstico da injúria renal aguda (IRA). Esforços para prevenção da nefrotoxicidade foram prejudicados pelo atraso no diagnóstico da IRA por critérios utilizando somente a creatinina como marcador, havendo, por isso, grande interesse em identificar mais precocemente biomarcadores confiáveis. Além disso, o tratamento precoce da IRA pode ser correlacionado com um melhor prognóstico e a identificação de biomarcadores para um diagnóstico precoce pode melhorar a eficácia de estratégia terapêutica. Portanto, torna-se imperativo encontrar biomarcadores que possam estratificar corretamente o grau de lesão renal e o risco de desenvolver doença renal crônica (DRC). Aqui, nós revisamos as principais características dos emergentes biomarcadores em nefrologia.

Palavras-chave: creatinina; insuficiência renal; marcadores biológicos.

ABSTRACT

Creatinine remains the standard for laboratory diagnosis of AKI. Efforts to prevent nephrotoxicity have been harmed by the delay in the diagnosis of AKI criteria by using only the creatinine as a marker, therefore there is great interest in identifying early reliable biomarkers. Moreover, early treatment of ARF can be correlated with a better prognosis and identification of biomarkers for early diagnosis would improve the efficacy of a therapeutic strategy. Thus, it becomes imperative to find biomarkers that can stratify correctly the extent of renal damage that each patient has suffered and the risk of developing chronic kidney disease (CKD). Here, we review the main features of emerging biomarkers in nephrology.

Keywords: biological markers; creatinine; renal insufficiency.

INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é definida como um rápido declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo um problema comum, com altas taxas de incidência, particularmente no ambiente hospitalar. A IRA é responsável por 1% de todas as internações hospitalares, complicando 7% das mesmas e sua incidência aumenta para 40-60% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva.^{1,2} Durante o processo de lesão renal aguda, muitas alterações ocorrem em nível celular e molecular que, finalmente, levam a uma disfunção renal e lesão estrutural.³ Apesar dos avanços significativos nos cuidados

intensivos e da nefrologia, a taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados com IRA permaneceu relativamente constante em torno de 50% nas últimas décadas. Várias etiologias adquiridas na comunidade já foram identificadas induzindo IRA, entre elas, isquemia, sepse e toxinas (inclusive medicamentos) são as mais comuns em pacientes hospitalizados.^{4,5} A creatinina continua a ser o padrão laboratorial para o diagnóstico da IRA. Esforços para prevenir a previsível nefrotoxicidade foram prejudicados pelo atraso no diagnóstico da IRA por critérios utilizando somente a creatinina como marcador, havendo, por isso, grande interesse em identificar mais precocemente biomarcadores

Data de submissão: 07/01/2013.

Data de aprovação: 09/02/2013.

Correspondência para:

Luis Alberto Batista Peres.
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE. Faculdade Assis Gurgacs - FAG.
Rua Vicente Machado, n° 2687,
Cascavel, PR, Brasil.
CEP: 85813-250.
E-mail: peres@certo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20130036

confiáveis.⁴ O tratamento precoce da IRA pode ser correlacionado com um melhor prognóstico e a identificação de biomarcadores para um diagnóstico precoce que pode melhorar a eficácia da estratégia terapêutica.⁶ A identificação de pacientes que apresentam elevado risco de desenvolver IRA pode estimular uma abordagem mais precoce e os novos biomarcadores podem estratificar melhor os riscos e reduzir a ocorrência da doença renal crônica (DRC).⁷

BIOMARCADORES CONVENCIONAIS PARA DETECÇÃO DA IRA

Os pacientes com IRA necessitam de avaliação clínica e laboratorial. Atualmente, como avaliações laboratoriais utilizamos a creatinina sérica e a TFG, que são os principais parâmetros laboratoriais utilizados para o diagnóstico da IRA, além da ureia, excreção fracionada de sódio e a proteinúria, e como avaliação clínica temos os sinais e sintomas de uremia e a diminuição do débito urinário, tendo estes últimos pouca sensibilidade e especificidade em detectar alterações renais no início de uma lesão renal, prevalecendo os critérios laboratoriais.⁸

O modelo conceitual e atual da IRA identifica quatro componentes em sua evolução: fase de risco (rim normal e risco aumentado); fase intermediária de dano renal (lesão funcional); insuficiência renal propriamente dita (com diminuição da filtração glomerular e insuficiência renal) e, por último, falência renal com necessidade de terapias de substituição renal, o que pode levar à morte dependendo do dano inicial e da persistência deste dano.⁹ Baseado na creatinina sérica, o diagnóstico da lesão renal ocorre somente na fase de diminuição da filtração glomerular e aumento da creatinina sérica, quando já ocorreu um maior grau de lesão renal, com redução de pelo menos 30% da TFG. Após queda abrupta da TFG, há um atraso de dias para o aumento da elevação da creatinina sérica. Da mesma forma, após início da recuperação da filtração glomerular, a queda da creatinina sérica também é tardia.¹⁰

A creatinina é o marcador sorológico padrão utilizado para detectar IRA. Sua análise é muito barata e a molécula mostra boa estabilidade química na rotina clínica. No entanto, demonstra marcantes limitações. A piora da função renal é classicamente detectada por meio dos níveis de creatinina sérica, que é, então, utilizada para estimar a TFG com aplicação de diferentes abordagens matemáticas. A determinação da

medida da depuração da creatinina é realizada pelos níveis da creatinina no sangue e na urina de 24 horas, cujos métodos mais utilizados para verificação destes níveis são os ensaios enzimáticos.

A creatinina sérica, em geral, como parâmetro de referência para a função renal, deve ser considerada com cautela. Primeiramente, devido às concentrações de creatinina sérica variar amplamente conforme o sexo, idade, massa muscular, metabolismo muscular, peso corporal, situação nutricional e estado de hidratação. Em segundo lugar, as concentrações de creatinina sérica não se alteram até que uma quantidade significativa da função renal já tenha sido perdida, quando já ocorreu um maior grau de lesão renal com redução de pelo menos 30% da TFG, o que significa que a lesão renal já estava presente ou ocorreu antes que a creatinina sérica estivesse elevada. Em terceiro lugar, com baixas taxas de filtração glomerular, a quantidade da secreção tubular de creatinina resulta em superestimação da função renal. Por último, a capacidade dos rins para excretar a creatinina é pouco previsível em cada indivíduo; também depende de alguns medicamentos interferindo no transporte da creatinina tubular (ex: cimetidina, trimetoprim). Finalmente, durante a fase aguda, com marcantes alterações na filtração glomerular, a creatinina sérica não representa precisamente a função renal até que um estado de equilíbrio tenha sido alcançado, o que pode acontecer em vários dias. Em curto prazo, ureia e creatinina sérica mostram baixa sensibilidade e especificidade para a detecção de lesão renal.^{4,11}

A taxa de produção de ureia não é constante e aumenta com uma dieta rica em proteína e com a lesão tecidual devido à hemorragia, trauma ou terapia com glicocorticoides. Por outro lado, uma dieta com baixos níveis de proteínas e/ou doença hepática avançada podem reduzir a ureia sem mudança na TFG.^{8,11}

Na IRA, a excreção fracionada de sódio é o teste de triagem mais preciso para diferenciar entre origem pré-renal da intrarrenal. Um valor abaixo de 1% sugere doença pré-renal. Em contrapartida, entre pacientes com doença renal crônica, uma doença pré-renal coexistente pode não resultar em uma baixa concentração de sódio urinário ou excreção fracionada de sódio. Uma impressionante desvantagem que conduz a resultados confusos é a utilização prévia de diuréticos, interferindo com a interpretação dos resultados.¹¹

NOVOS BIOMARCADORES

Mais de 20 biomarcadores de IRA já foram estudados e são extremamente valiosos especialmente na lesão isquêmica, tanto experimentalmente como em cenários clínicos em que a isquemia é comum como na sepse, derivação cardiopulmonar, dentre outros.⁴ Um biomarcador de IRA 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.¹²

Dentre os biomarcadores emergentes mais estudados estão: NGAL, interleucina-18, KIM-1, cistatina-C, L-FABP, NAG, netrina-1, vanina-1 e MCP-1. Destes biomarcadores, NGAL é o mais utilizado em estudos clínicos, NGAL e L-FABP são os mais precoces, sendo KIM-1 e IL-18 tardiamente detectados com melhor especificidade. Combinação de marcadores metabólicos mostra-se promissora devido à sua estabilidade superior em comparação à maioria das proteínas e a disponibilidade de melhores métodos de validação e quantificação. Neste momento de desenvolvimento de novos marcadores, os biomarcadores proteicos da função renal devem trazer um maior impacto na prática clínica do que as estratégias de novos marcadores metabólicos.^{4,10,13}

NGAL - LIPOCAÍNA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA

A NGAL é uma glicoproteína da família lipocalina, de 25 Kdaltons e é composta de oito cadeias beta que formam um β -barril fechado num cálice. É expressa em baixos níveis em vários tecidos humanos, incluindo pulmão, estômago, cólon e células epiteliais localizadas no túbulo proximal.^{14,15} Foi identificada como uma das mais rápidas proteínas formadas por expressão aumentada de genes na fase precoce do rim pós-isquêmico em modelo animal utilizando ratos, sendo detectada na primeira amostra de urina dentro de 2h após isquemia e exibe níveis aumentados correlacionados com a duração da isquemia. Além disso, foi amplamente detectável na urina de ratos com nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. Uma meta-análise de dados de 19 estudos, incluindo 2500 pacientes de estudos observacionais, foi realizada para estimar o diagnóstico e prognóstico preciso da NGAL e seu valor na IRA. A população, que incluía adultos e crianças, foi estudada em uma variedade de condições: a IRA mais frequentemente investigada foi após cirurgia cardíaca, seguida por IRA em pacientes

criticamente doentes e depois expostos aos meios de contraste para angiografia coronariana.¹⁶⁻¹⁸

A NGAL foi encontrada como um preditor útil na fase precoce da IRA, que funcionou bem com amostras de urina ou plasma. Além disso, o nível de NGAL teve valor prognóstico para desfechos clínicos, como a necessidade de diálise e na mortalidade. Infelizmente, a grande produção extrarrenal em resposta ao estresse sistêmico pode aumentar a sua excreção urinária na ausência de IRA, bem como, pode aumentar na DRC e não apenas na aguda, o que pode confundir sua interpretação.^{6,11}

Dos vários novos biomarcadores renais recentemente caracterizados, a NGAL recebeu o maior interesse. Esse interesse tem aumentado com o advento de rápidas centrais de laboratórios e de técnicas de medição da NGAL padronizadas na prática clínica. No entanto, uma gama de valores preditivos da NGAL para doenças renais agudas têm sido relatados por meio de estudos de coorte observacionais. Os estudos de revisão sistemática e meta-análise para esclarecer o valor preditivo da NGAL para o diagnóstico precoce de lesão renal aguda envolveram dados gerais e uma variedade de subgrupos de pacientes com IRA. Também foi investigado o valor preditivo da NGAL no plasma/soro e na urina, aplicado tanto em crianças quanto em adultos. O desempenho da NGAL foi melhor quando a padronização laboratorial foi realizada com uma concentração de NGAL > 150 ng/mL, considerada como anormal. Finalmente, o nível de NGAL tem valor prognóstico para os desfechos clínicos, tais como início da terapia de substituição renal e mortalidade. Na literatura, diferentes definições de IRA e vários horários de medição da NGAL têm sido utilizados para avaliar o real valor preditivo na injúria renal.^{10,12,18}

O desempenho de biomarcadores para IRA é modificado pelos métodos de determinação utilizados e pelas características da população de pacientes estudados. A maioria dos resultados da NGAL descrita na literatura têm sido obtidos por meio de pesquisas baseadas em ensaios com o método de ELISA, as quais não são práticos no ambiente clínico. A implantação global da padronização de valores laboratoriais é altamente promissora para uma interpretação mais uniforme dos resultados. De fato, diferentes níveis de corte para NGAL urinária foram descritos (mais de 10 μ g, mais de 60 μ g, e mais de 100 μ g) para identificar pacientes que irão potencialmente desenvolver IRA.¹⁹

Existem algumas limitações para o valor da NGAL como um preditor de doença renal aguda e sua gravidade. Os níveis de NGAL parecem ser mais sensíveis e específicos na previsão de IRA em estudos de pacientes homogêneos, com uma única doença aguda, facilmente identificável e com previsíveis insultos nefrotóxicos, tais como a circulação extracorpórea ou contraste intravenoso. A NGAL parece ser menos sensível e específica em estudos com causas multifatoriais para IRA. Também não está claro se níveis da NGAL podem diferenciar causas potencialmente reversíveis de IRA, por exemplo, diferenciar uma azotemia pré-renal de uma lesão mais grave nos rins. Os níveis da NGAL parecem prever IRA em crianças com melhor precisão do que em adultos, que compõem a grande maioria dos pacientes com IRA. Os níveis plasmáticos de NGAL também são maiores em pacientes com DRC subjacente e, na maioria das pesquisas clínicas, a NGAL exclui os pacientes com DRC da análise. Esta exclusão é uma questão de confusão, porque DRC é um importante fator de risco para IRA, particularmente no ambiente de cuidados intensivos. Em estudo prospectivo de mais de 25.000 pacientes com lesão renal aguda, mais de 30% tinham DRC subjacente.^{20,21}

Os níveis basais de NGAL plasmática são maiores em pacientes com neoplasias malignas e infecções bacterianas sistêmicas e estes podem ser fatores de confusão. Os níveis da NGAL urinária podem também estar elevados em infecções do trato urinário, em modelos utilizando a NGAL para diagnosticar infecções precoces do trato urinário, na ausência de IRA. Finalmente, a maioria dos estudos com a NGAL fez uso de pesquisas laboratoriais baseadas em ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) com tempo de resposta variável e potencialmente longa.²⁰

KIM-1 HUMANA - MOLÉCULA DE INJÚRIA RENAL-1

A KIM-1 humana é uma glicoproteína transmembrana do tipo um, com um domínio de imunoglobulina e mucina que não é detectável em tecido renal normal ou urina, mas é expresso em níveis muito elevados em células desdiferenciadas do epitélio tubular proximal renal em rins de humanos e de roedores após lesão isquêmica ou tóxica. O KIM-1 (representado como Kim-1 em roedores, KIM-1 em seres humanos) foi encontrado marcadamente aumentado após 24-48h no túbulo proximal do rim pós-isquêmico do rato. Uma

forma solúvel de KIM-1 humana pode ser detectada na urina de pacientes com necrose tubular aguda (NTA) e pode servir como um biomarcador útil na lesão tubular proximal renal, facilitando o diagnóstico precoce da doença e servindo como um diagnóstico diferencial da lesão renal.²² Além disso, alta expressão urinária de KIM-1 foi avaliada prospectivamente em uma coorte de 201 pacientes hospitalizados com lesão renal aguda e também foi associada com o resultado clínico adverso (morte e necessidade de diálise) em pacientes com lesão renal aguda. Embora o gene KIM-1 ou a expressão da proteína seja indetectável no rim normal, após lesão, o RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) KIM-1 é rapidamente sintetizado e a proteína gerada é localizada em altos níveis na membrana apical do túbulo proximal. Em humanos com IRA isquêmica e tóxica, a proteína KIM-1 é encontrada em todos os três segmentos do túbulo proximal. Há um número de características que poderiam torná-lo um atraente biomarcador de lesão renal, tais como: ausência de expressão KIM-1 no rim normal, a sua marcada expressão aumentada e a inserção na membrana apical do túbulo proximal e a sua persistência na célula epitelial até que a célula se recupere completamente.^{4,10,11}

INTERLEUCINA-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória que é constitutivamente expressa nas células intercaladas do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor no rim humano saudável. Além disso, essas células contêm três componentes principais necessários para a liberação desta citocina ativa e pró-inflamatória, a chamada pró-IL-18, o P2X7, e a cisteína protease intracelular caspase-1, a qual converte a pró-forma da IL-18 na sua forma ativa, o que, em seguida, sai da célula tubular para o lúmen e aumenta seus níveis urinários na IRA.²¹ Em um estudo em seres humanos com várias doenças renais, os níveis urinários de IL-18 foram significativamente maiores e tinham uma sensibilidade e especificidade elevadas para o diagnóstico de necrose tubular aguda (NTA), em comparação com infecção urinária, DRC e função renal normal entre indivíduos saudáveis e indivíduos controle. A IL-18 pode servir como um marcador para lesão tubular proximal em NTA. Além disso, estava significativamente elevada antes do aumento da creatinina sérica em pacientes com insuficiência

respiratória aguda/síndrome da angústia respiratória que desenvolveram IRA, prevenindo mortalidade no período de ventilação mecânica.

Concentrações precoces de IL-18 na urina correlacionam-se com a gravidade da lesão renal aguda, bem como com a mortalidade. No entanto, em análise prospectiva, a IL-18 não demonstrou capacidade de prever o posterior desenvolvimento da IRA. Considerando-se a IL-18 ser uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante na sepse, concentrações de IL-18 podem também ser influenciadas por um número de variáveis coexistentes, tais como endotoxemia, doenças inflamatórias e doenças autoimunes. Níveis de IL-18 aumentam em vários estados fisiopatológicos como artrite inflamatória, doenças inflamatórias do intestino, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, hepatite e esclerose múltipla. Assim, esta citocina parece ser um biomarcador candidato na definição de IRA, mas suas propriedades pró-inflamatórias e seus níveis elevados na doença inflamatória podem limitar a sua aplicação em termos de sensibilidade e especificidade.^{4,10,11}

NAG - N-ACETIL- β -D-GLUCOSAMINIDASE

A N-Acetil- β -d-glucosaminidase (NAG) é uma enzima lisossômica encontrada predominantemente em túbulos proximais, de modo que o aumento da atividade desta enzima na urina sugere lesão de células tubulares e, portanto, pode servir como um marcador urinário específico para essas células tubulares. Devido a seu elevado peso molecular, a filtração da enzima é impedida nos glomérulos. No decurso da doença renal ativa, níveis de NAG permanecem persistentemente elevados. O aumento na atividade urinária da NAG indica danos nas células tubulares, embora também possa refletir o aumento da atividade lisossomal sem danos celulares.²³ O aumento da excreção urinária de NAG foi relatado na doença renal aguda de várias etiologias, induzida por agentes tóxicos, após a cirurgia cardíaca e após o transplante renal.²⁴ No entanto, a utilização de NAG permanece limitada pelo fato de que a excreção urinária da enzima é também elevada em doenças tais como nefropatia diabética, hipertireoidismo e doenças reumáticas.^{25,26}

NETRINA-1

Netrina-1 é um dos mais recentes biomarcadores de lesão renal, uma molécula relacionada à laminina

pouco expressa em células epiteliais tubulares de rins normais. No entanto, é altamente expressa e excretada na urina após IRA em animais.²⁷ Os níveis de netrina-1 subiram 2 horas após o uso de circulação extracorpórea e atingiu um pico em 6 h, mantendo-se elevada até 48 h. Além disso, foi encontrada uma correlação com a duração e a gravidade da lesão renal aguda e internação.²⁸ Num modelo murino, houve um aumento significativo dos níveis urinários de netrina-1 dentro de 3 horas de isquemia seguida de reperfusão, atingindo um pico em 6 horas, com uma diminuição em seguida, retornando para próximo dos valores basais em 72 horas. Curiosamente, a creatinina sérica não aumentou significativamente até 24 horas após a reperfusão. Em ratos tratados com cisplatina, ácido fólico e lipopolissacarídeo, o aumento da excreção urinária de netrina-1 ocorreu precocemente em 1h e atingiu um pico em 6h após a injeção. Nestes ratos, a creatinina sérica só aumentou significativamente após 6, 24, e 72 horas, após injeção das drogas.

Em comparação, a excreção de NGAL em amostras de urina de ratos tratados com ácido fólico e lipopolissacarídeos só pode ser detectada 24 horas após a administração das drogas. Além disso, a excreção urinária de netrina-1 aumentou drasticamente em 13 pacientes com lesão renal aguda, enquanto que não foram detectadas alterações em amostras de urina de seis voluntários saudáveis. Níveis significativamente mais elevados foram encontrados em amostras de urina de pacientes com IRA isquêmica induzida por radiocontraste, por sepse e por drogas em comparação com os controles saudáveis. Portanto, a netrina-1 urinária é um promissor biomarcador que se eleva precocemente para detecção de lesão renal e também pode servir como biomarcador universal para a IRA.^{29,30}

MCP-1 - PEPTÍDEO-1 QUIMIOTÁTICO PARA MONÓCITOS

Vários anos atrás, o RNAm de um peptídeo-1 quimiotático para monócitos (MCP-1) foi encontrado como tendo sua expressão aumentada em lesão por isquemia-reperfusão. O MCP-1, por conseguinte, tem sido avaliado como biomarcador para processos inflamatórios mononucleares que ocorrem após IRA induzida por isquemia. Em estudos adicionais, o MCP-1 foi reportado como uma quimiocina potente produzida pelas células renais e que age como mediador de lesão renal aguda isquêmica e tóxica. Portanto, proteína de

MCP-1 e RNAm de MCP-1 foram avaliadas em comparação com NGAL em um modelo murino, induzindo lesão intrarrenal, pré-renal, e pós-renal. Isso representa uma nova abordagem na quantificação dos níveis de RNAm e as correspondentes modificações das proteínas histonas em seus genes relacionados. No modelo murino, a proteína MCP-1 e o seu correspondente RNAm aumentaram nas lesões intrarrenais, em maior quantidade que a NGAL. Na lesão pré-renal e pós-renal, a NGAL e a expressão do gene MCP-1 aumentou comparavelmente. Em contraste, a uremia por si só, já induziu o gene NGAL na ausência de lesão renal, mas não da MCP-1, mostrando melhor especificidade de MCP-1 para a IRA. Em conclusão, a MCP-1 urinária pode ser um biomarcador útil da IRA, possivelmente fornecendo informações complementares daqueles derivados da análise da NGAL.^{11,31}

FABPs - PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

As proteínas de ligação de ácidos graxos (FABPs) são uma família de pequenas proteínas citosólicas que facilitam a beta-oxidação através da ligação e transporte de ácidos graxos de cadeia longa. Além disso, a ligação seletiva para produtos de peroxidação lipídica limita a toxicidade celular subsequente e este papel protetor provocou interesse em FABPs como potenciais marcadores de lesão celular. Existem atualmente nove FABPs específicas já identificados para cada tecido. O tipo hepático ou L-FABP (ou FABP-1) é uma proteína de 14 - kda sintetizada pelo fígado e localizada no fígado, no intestino e no epitélio do túbulo renal proximal, um tipo celular dependente de ácido graxo no metabolismo energético primário. Em investigação pré-clínica, o papel antioxidante da L-FABP foi demonstrado ao expor as células do fígado ao estresse oxidativo *in vitro*. Células transfectadas mostraram um aumento da expressão de L-FABP, que exibiu uma diminuição significativa na geração de espécies reativas. A expressão de L-FABP mostrou ser protetora de danos tubulointersticiais renais e impediu o acúmulo de produtos da peroxidação lipídica após obstrução ureteral. Os ensaios clínicos utilizando L-FABP têm sido pequenos e em grande parte transversais. Estudos prospectivos incluindo múltiplas causas de doença renal são necessários para realmente avaliar a capacidade de diagnóstico e prognóstico da L-FABP.^{4,10,32}

CISTATINA C

A cistatina C é um inibidor de protease de cisteína, sintetizada por todas as células nucleadas no corpo. É filtrada livremente pelo glomérulo, reabsorvida completamente e não é secretada. A excreção urinária da proteína cistatina C de baixo peso molecular, que é um endógeno marcador de disfunção renal, se correlaciona com a gravidade da lesão tubular aguda. Como os níveis sanguíneos de cistatina C não são significativamente afetados pela idade, sexo, raça, ou massa muscular geral, é um marcador para a estimativa da função glomerular em pacientes caquéticos ou no início da IRA, em que a creatinina sérica poderia subestimar a verdadeira função renal. No entanto, a cistatina C é mais um marcador da TFG, em vez de um biomarcador de injúria renal aguda primário.

Estudos prospectivos mostram que o aumento da cistatina C significativamente precede o aumento dos níveis de creatinina em um ou dois dias. Diversos estudos demonstraram a superioridade da cistatina C em comparação com a creatinina sérica, especialmente para detectar pequenas alterações na redução da TFG. Isto também foi confirmado por uma meta-análise a partir de vários estudos que comparam a precisão da cistatina C e da creatinina em relação a um padrão de referência da TFG. Os custos para a análise ainda são considerados elevados, o que limita o seu uso na prática clínica, e alguns fatores como disfunções tireoidianas, obesidade, uso de corticosteroides e inflamação podem interferir nos seus níveis séricos.^{11,33}

VANINA-1

A vanina-1 é uma ectoenzima epitelial com atividade panteteinase que está ancorada à glicosilfosfatidilinositol, participa na resposta ao estresse oxidativo *in vivo* e catalisa a conversão da panteteína em ácido pantotênico (vitamina B5) e cisteamina. A vanina-1 é altamente expressa em tecidos renais normais do homem e de roedores.^{34,35} Em ratos vanin-1 (/_/), a falta de cisteamina está associada a um aumento da atividade da glutamilsteína sintetase, levando à elevação dos níveis teciduais de glutatona endógena (5-L-glutamyl-L-cysteinilglicina)^{34,36,37} que exerce função importante na proteção tecidual contra os efeitos do dano oxidativo por meio da eliminação de radicais livres a partir de compostos endógenos ou exógenos. Como resultado, ratos vanin-1 (/_/) são resistentes

à colite induzida por 2,4,6-ácido trinitrobenzeno sulfônico.³⁸

Yoshida *et al.* descobriram a existência de níveis aumentados de mRNA da vanina-1 renal em ratos com lesão do tipo isquemia-reperfusão.³⁹ Além deste, outro estudo recente mostrou níveis aumentados de vanina-1 renal em ratos com nefropatia diabética induzida por estreptozotocina e em pacientes com nefropatia diabética.⁴⁰

Foi descoberto que a concentração urinária elevada de vanina-1 ocorre antes dos marcadores convencionais em ratos com lesão induzida por nefrotoxinas.³⁵ Por conseguinte, parece que a vanina-1 urinária pode ser um biomarcador potencial para detecção inicial da IRA. Para abordar esta questão, verificou-se que a vanina-1 urinária foi detectada antes das elevações de creatinina sérica e dos biomarcadores urinários NAG, Kim-1 e NGAL em dois modelos animais bem estabelecidos da IRA induzida por droga.^{41,42}

CONCLUSÃO

Embora existam progressos significativos na identificação de biomarcadores clínicos na IRA, o campo ainda está em desenvolvimento. Com o uso de biomarcadores que podem levar a um melhor cuidado do paciente por evitar nefrotoxinas, por modificar adequadamente a dose de drogas, por propiciar mais atenção ao balanço hidroeletrólítico, os biomarcadores possivelmente facilitarão intervenções terapêuticas que, até agora, falharam em mostrar benefício, devido à detecção tardia com a monitorização baseada apenas na creatinina. Apesar dos muitos avanços em nosso conhecimento sobre os biomarcadores, muitas características precisam ser determinadas. Embora o Kim-1 pareça ser um fraco biomarcador para o diagnóstico precoce da IRA e para a monitorização da recuperação após uma lesão renal, ele parece ser um bom biomarcador para IRA estabelecida.

Muitas questões permanecem inexploradas com relação à IL-18, cistatina C e NAG. Além disso, alguns estudos têm mostrado resultados contraditórios, em relação à cistatina C como um biomarcador precoce da IRA. Embora a NGAL e o L-FABP tenham se mostrado promissores, a sua capacidade de monitorizar uma intervenção renoprotetora permanece a ser determinada. A sensibilidade e especificidade de cada biomarcador são variáveis na mesma e em diferentes situações clínicas. Estas discrepâncias podem ser devidas à falta de diretrizes para valores de corte

e padronização do método do exame, do momento das medições e dos protocolos de armazenamento das amostras. Alguns estudos demonstraram uma alta variabilidade observada quando o mesmo biomarcador é usado para diagnosticar a IRA num mesmo contexto clínico. Os estudos mostram que, devido à diversidade etiológica, um painel de biomarcadores para diagnosticar IRA pode ser uma melhor estratégia do que usar um único biomarcador. Análises de custo-benefício são também necessárias para estabelecer se um painel de biomarcadores pode reduzir os custos extras que a IRA representa para a saúde em cada país.

REFERÊNCIAS

1. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010;38:261-75. PMID: 19829099
2. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 2006;26:105-13. PMID: 16530603
3. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:189-200.
4. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011;2011:328120. PMID: 22131986
5. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F697-707. PMID: 21753074
6. Barrera-Chimal J, Bobadilla NA. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers* 2012;17:385-93.
7. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Hung AM, Speroff T, Ikizler TA, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:305-12.
8. Ronco C, Grammaticopoulos S, Rosner M, De Cal M, Soni S, Lentini P, et al. Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010;164:118-27. PMID: 20427998
9. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.
10. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159:277-89.
11. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011;16:S22-30.
12. Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem* 2012;49:190-3.
13. Tesch GH. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:609-16.
14. Le Cabec V, Calafat J, Borregaard N. Sorting of the specific granule protein, NGAL, during granulocytic maturation of HL-60 cells. *Blood* 1997;89:2113-21. PMID: 9058734
15. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:9-24. PMID: 11058743
16. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.
17. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin Am Soc Nephrol* 2010;5:211-9.

18. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24. PMID: 19850388
19. Schiffl H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16:199-207.
20. Shemin D, Dworkin LD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for early acute kidney injury. *Crit Care Clin* 2011;27:379-89.
21. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8. PMID: 16106006
22. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008;118:1657-68. PMID: 18414680
23. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1890-6.
24. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;107:1145-52.
25. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:577-83. PMID: 22269724
26. Erdener D, Aksu K, Biçer I, Doğanavşargil E, Kutay FZ. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in lupus nephritis and rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2005;19:172-6.
27. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904-12.
28. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F731-8. PMID: 18234954
29. Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Devarajan P. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:395-401.
30. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010;2:2490-518.
31. Munshi R, Johnson A, Siew ED, Izkizler TA, Ware LB, Wurfel MM, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:165-75.
32. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:545-9.
33. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22. PMID: 15327406
34. Aurrand-Lions M, Galland F, Bazin H, Zakharyev VM, Imhof BA, Naquet P. Vanin-1, a novel GPI-linked perivascular molecule involved in thymus homing. *Immunity* 1996;5:391-405.
35. Jansen PA, Kamsteeg M, Rodijk-Olthuis D, van Vlijmen-Willems IM, de Jongh GJ, Bergers M, et al. Expression of the vanin gene family in normal and inflamed human skin: induction by proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 2009;129:2167-74. PMID: 19322213
36. Pitari G, Malergue F, Martin F, Philippe JM, Massucci MT, Chabret C, et al. Pantetheinase activity of membrane-bound Vanin-1: lack of free cysteamine in tissues of Vanin-1 deficient mice. *FEBS Lett* 2000;483:149-54. PMID: 11042271
37. Berruyer C, Martin FM, Castellano R, Macone A, Malergue F, Garrido-Urbani S, et al. Vanin-1^{-/-} mice exhibit a glutathione-mediated tissue resistance to oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2004;24:7214-24.
38. Berruyer C, Pouyet L, Millet V, Martin FM, LeGoffic A, Canonici A, et al. Vanin-1 licenses inflammatory mediator production by gut epithelial cells and controls colitis by antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity. *J Exp Med* 2006;203:2817-27. PMID: 17145956
39. Yoshida T, Kurella M, Beato F, Min H, Ingelfinger JR, Stears RL, et al. Monitoring changes in gene expression in renal ischemia-reperfusion in the rat. *Kidney Int* 2002;61:1646-54. PMID: 11967014
40. Fugmann T, Borgia B, Révész C, Godó M, Forsblom C, Hamar P, et al. Proteomic identification of vanin-1 as a marker of kidney damage in a rat model of type 1 diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:272-81.
41. Hosohata K, Ando H, Fujiwara Y, Fujimura A. Vanin-1: a potential biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Toxicology* 2011;290:82-8. PMID: 21907259
42. Hosohata K, Ando H, Fujimura A. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341:656-62.