

## Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?

### *Biomarkers of renal function: what is currently available?*

Luci Maria SantAna Dusse<sup>1</sup>  
Danyelle Romana Alves Rios<sup>2</sup>  
Letícia Parreiras Nunes Sousa<sup>1</sup>  
Rívia Mara Moraes e Silva Moraes<sup>1</sup>  
Caroline Pereira Domingueti<sup>2</sup>  
Karina Braga Gomes<sup>1</sup>

#### **Resumo**

A avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoração das doenças renais. Neste contexto, a participação do laboratório é de grande importância, uma vez que a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando mais de 50% a 75% da função renal está comprometida. O desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico precoce, estratificação de risco, prognóstico de lesão renal tem sido um dos principais alvos das pesquisas envolvendo o sistema renal. Dessa forma, diversos novos biomarcadores, tais como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), cistatina C, molécula-1 de lesão renal (KIM-1), interleucina-18 (IL-18), enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular, dentre outros, têm sido propostos para diagnosticar/monitorar as doenças renais agudas e crônicas. Este estudo visa discutir aspectos associados aos principais biomarcadores utilizados na rotina laboratorial para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do paciente com disfunção renal, bem como apresentar novos marcadores que se destacam na literatura recente e que podem ser promissores na prática clínica.

#### **Palavras-chave**

Falência renal crônica; Testes laboratoriais; Técnicas de laboratório clínico; Insuficiência renal; Lesão renal aguda

## INTRODUÇÃO

Os rins apresentam importante papel nas funções de excreção, regulação e endócrina, sendo eventos que se inter-relacionam com grande complexidade. Alterações renais podem levar ao comprometimento multissistêmico, podendo acarretar distúrbios em diversos órgãos. A avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoração das doenças renais. Neste contexto, a participação do laboratório é de grande importância, uma vez que a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando mais de 50% a 75% da função renal está comprometida.

O desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico precoce, estratificação de risco, prognóstico de lesão renal tem sido um dos principais alvos das pesquisas envolvendo o sistema renal. Dessa forma, diversos novos biomarcadores têm sido propostos para diagnosticar/monitorar as doenças renais. Este estudo visa discutir aspectos associados aos principais biomarcadores utilizados na

rotina laboratorial para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do paciente com disfunção renal, bem como apresentar novos marcadores que se destacam na literatura recente, e que podem ser promissores na prática clínica.

### **Ureia**

A ureia constitui o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, sendo que 90% deste analito é excretado pelos rins e o restante eliminado pelo trato gastrointestinal e pela pele. Apesar de ser filtrada livremente pelo glomérulo, não ser reabsorvida nem secretada ativamente, a ureia é um preditor fraco da filtração glomerular, pois 40%-70% retornam para o plasma por um processo de difusão passiva tubular, que é dependente do fluxo urinário. Dessa forma, a estase urinária leva a um maior retorno de ureia ainda nos túbulos renais e a uma subestimação da filtração glomerular calculada pelo clareamento de ureia.<sup>(1)</sup> Outros fatores podem mudar significativamente os valores séricos da ureia sem terem relação com a função renal, como a dieta, a taxa de produção

<sup>1</sup>Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Campus Centro Oeste Dona Lindu – Universidade Federal de São João del-Rei, MG, Brasil.

Instituição: Depto de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil.  
Apoio financeiro: CNPq e FAPEMIG.

Artigo recebido em 20/11/2015

Artigo aprovado em 06/06/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600427

hepática, desidratação, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, infecção, depleção de sódio e uso de corticosteroides, diuréticos ou tetraciclina. Embora apresente estas limitações, alterações nos níveis plasmáticos da ureia decorrentes de insuficiência renal surgem mais precocemente quando comparado à creatinina.<sup>(2,3)</sup>

A principal utilidade clínica da ureia consiste na determinação da razão ureia:creatinina séricas. Essa relação pode ser útil particularmente quando se avaliam pacientes com quedas abruptas da taxa de filtração glomerular (TFG), podendo apresentar-se alterada em estados patológicos diferentes, bem como na discriminação da azotemia pré e pós-renal. Em condições normais, a relação ureia:creatinina é em torno de 30, mas este valor aumenta para > 40-50 quando, por exemplo, ocorre contração do volume extracelular (desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, estados febris prolongados e uso inadequado da terapia diurética por via intravenosa).<sup>(4)</sup>

Os métodos laboratoriais mais usados para a dosagem de ureia baseiam-se em técnicas enzimáticas colorimétricas. A grande maioria emprega a enzima urease, que degrada a ureia (em íons amônio e CO<sub>2</sub>), seguida de um processo analítico de quantificação do íon amônio. É nessa fase que há o monitoramento da variação cromática para a determinação dos valores de ureia. Os métodos de química seca também têm sido descritos utilizando a urease. De modo geral, estes métodos não sofrem interferências analíticas.<sup>(5)</sup>

### Creatinina

A creatinina é um produto residual da creatina e da fosfocreatina oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de carne. Aproximadamente 98% da creatina é mantida no músculo e 1,6% a 1,7% desta é convertida em creatinina por dia, que é rapidamente excretada pelo rim. Dessa forma, a produção e liberação de creatinina pelo músculo são praticamente constantes. A geração é diretamente proporcional à massa muscular, que varia de acordo com a idade, sexo e etnia e é afetada por condições que causam perda muscular.<sup>(1)</sup> O consumo de carne pode elevar o nível de creatinina porque a carne contém creatina, que pode ser convertida em creatinina pelo cozimento.<sup>(5)</sup>

A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo e não é reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Entretanto, aproximadamente 25% da creatinina urinária é proveniente da secreção tubular, sendo esta mais significativa quanto menor for a TFG. A quantidade secretada não é constante e depende do indivíduo, da concentração sérica de creatinina e pode ser afetada por medicamentos como a cimetidina e o trimetoprim, dificultando sobremaneira a determinação de uma constante de secreção.<sup>(1)</sup> A eliminação extrarrenal de creatinina através do trato gastrointestinal, em particular na

insuficiência renal avançada, contribui também para uma superestimação da TFG. Adicionalmente, outro problema é o fato do valor da creatinina sérica acima do normal adotado pela maioria dos laboratórios (1,3 mg/dL) só ocorrer a partir de diminuição da ordem de 50%-60% da TFG. Estas considerações são especialmente importantes quando se avalia a TFG nos pacientes idosos, particularmente os do sexo feminino, nos quais, por apresentarem menor massa muscular, é possível observar nível sanguíneo de creatinina dentro de intervalos de referência na vigência de TFG diminuída. O relativo descompasso da creatinina com o real estado funcional e sua baixa sensibilidade e especificidade se traduzem em diagnóstico e tratamento tardios.<sup>(6)</sup>

A determinação laboratorial da creatinina é feita usualmente por metodologia que utiliza o princípio da reação de Jaffé, na qual a creatinina reage com picrato em meio alcalino, formando um complexo de coloração vermelho-alaranjado.<sup>(7)</sup> Esta reação está sujeita a interferências de outros cromógenos além da creatinina, que, no soro normal, pode representar até 20% das substâncias que geram cor. No estudo de Ross et al.<sup>(8)</sup> houve uma média de 13% de superestimação da creatinina sérica em comparação com o padrão de referência. Por outro lado, o coeficiente de variação médio intralaboratorial (reprodutibilidade) de medidas de creatinina sérica foi de 8%, o que é muito melhor que para muitos outros analitos. Neste mesmo estudo, as diferenças na calibração dos ensaios de creatinina sérica em relação ao padrão de referência representaram 85% das diferenças entre laboratórios. Esses investigadores concluíram que o maior problema em relação à determinação de creatinina sérica está associado à falta de padronização da calibração do método entre os laboratórios clínicos e não da imprecisão do mesmo. A reação é inespecífica e sofre interferência positiva *in vitro* de cefalosporinas, corpos cetônicos, salicilato e metildopa; e negativa da bilirrubina.<sup>(9)</sup>

A variabilidade na calibração dos métodos existentes para dosagem da creatinina sérica pode introduzir um relevante erro sistemático na estimativa da TFG por equações baseadas nos níveis séricos de creatinina. Dessa forma, foi necessária a padronização da calibração de creatinina com método padrão de referência; isto significa que qualquer calibrador proposto por um fabricante deve ser comparável e rastreável por um método de referência comum. Este método é a espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS). De acordo com este método, a quantidade exata de creatinina é determinada em material humano de referência obtida no Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia, que está disponível para os fabricantes para a calibração dos seus ensaios. A partir dessa padronização, a equação para estimativa da TFG proposta no estudo Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) foi revisada para empregar a creatinina rastreável. A equação desenvolvida

mais recentemente pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) também emprega a creatinina calibrada para o seu cálculo.<sup>(10)</sup>

### Depuração endógena da creatinina

A dosagem sérica de creatinina é o método mais usado para avaliação da função renal, embora apresente limitações, como interferências na dosagem e baixa sensibilidade na detecção de graus menos avançados de perda de função renal. Somente após a perda de aproximadamente 50% da função renal é que a creatinina sérica começa a se elevar e não há proporcionalidade entre a perda da função e seus níveis séricos.<sup>(7)</sup>

A creatinina pode ter seus valores alterados por não ser simplesmente um produto de massa muscular, mas influenciado pela função e composição muscular, atividade física, dieta e estado de saúde. Valores reduzidos são observados em distrofia muscular, paralisia, anemia e leucemia, enquanto que valores aumentados ocorrem na glomerulonefrite, insuficiência cardíaca congestiva, necrose tubular aguda, choque, doença renal policística, desidratação e hipertireoidismo.<sup>(8)</sup>

Dessa forma, para monitorar a progressão da doença renal, a avaliação da depuração endógena da creatinina (DEC), medida em urina de 24 horas, constitui uma alternativa para avaliação mais fidedigna quando comparada aos níveis de creatinina plasmática. Em indivíduos adultos, a variação intraindividual da DEC pode chegar a 25%.<sup>(10)</sup> Em pacientes com doença renal crônica (DRC) e uremia, ocorre uma redução eventual da excreção de creatinina, tanto glomerular quanto tubular.<sup>(8)</sup>

As principais limitações técnicas na determinação da DEC são a coleta inadequada da urina, que pode levar a uma subestimação do valor da depuração, e o aumento da secreção tubular de creatinina, que ocorre quando a TFG diminui, levando a uma superestimação do valor desta. Alguns pacientes com DRC avançada podem ter a DEC duas vezes maior que a TFG. Outro fator que pode afetar a acurácia da DEC é o aumento da depuração extrarrenal da creatinina na DRC avançada. Nessa situação, ocorre um aumento de bactérias intestinais com atividade de creatinase. Como resultado, a creatinina sérica diminui, elevando falsamente o valor da DEC.<sup>(9)</sup>

### Fórmulas matemáticas

Fórmulas matemáticas foram propostas para uma estimativa mais precisa da TFG, sem a necessidade de coletar urina durante 24 horas, especialmente indicado para pacientes pediátricos. Estas fórmulas matemáticas, que levam em consideração, além da creatinina sérica, outros parâmetros como a idade, sexo, raça e superfície corporal,

são recomendadas pela *National Kidney Foundation*. Elas possuem a vantagem de superar as limitações da creatinina plasmática e da DEC, sem aumento de custos e tempo para avaliar a função renal. Na prática clínica, as equações de Cockcroft-Gault e do estudo Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) são as mais utilizadas.<sup>(11)</sup> Na nova versão das Diretrizes para Avaliação e Manuseio da DRC na Prática Clínica (*Kidney Disease Improvement Global Outcomes – KDIGO*), publicada no início de 2013, recomenda-se a utilização da equação CKD-EPI para a estimativa da TFG.<sup>(12)</sup>

#### Equação de Cockcroft-Gault (CG)

A equação CG foi elaborada com base na creatinina estável de 249 homens, com o ajuste para as mulheres baseado teoricamente na redução de 15% da massa muscular. A fórmula proposta por Cockcroft e Gault (1976)<sup>(13)</sup> foi:

$$\text{DEC (mL/min)} = (140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) \times 0,85 \text{ (se mulher)} \\ 72 \times \text{creatinina plasmática em mg/dL}$$

A equação CG estima a DEC, sendo necessário corrigir o resultado pela superfície corporal. Como a DEC é geralmente maior do que a TFG devido à secreção tubular da creatinina, a equação CG tende a superestimar a TFG, sendo esta a principal desvantagem deste método.<sup>(11)</sup> Geralmente, esta secreção contribui relativamente pouco para superestimar a DEC, mas com o agravamento da doença renal e a redução da creatinina filtrada, a secreção tubular da creatinina aumenta e se torna um componente mais significativo da DEC.<sup>(13)</sup> Além disso, a equação CG foi desenvolvida antes da padronização dos ensaios de creatinina e não foi revisada para uso com esses ensaios.<sup>(12)</sup>

#### Equação do estudo MDRD

A equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) foi desenvolvida usando-se dados de 1.628 pacientes com DRC e TFG média de 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, predominantemente brancos e sem nefropatia diabética, comparado ao padrão-ouro de medida da TFG com <sup>125</sup>I-iotalamato. Observou-se uma alta correlação da estimativa da filtração glomerular medida pelo <sup>125</sup>I-iotalamato com a fórmula MDRD (R<sup>2</sup> = 90,3%). Esta equação envolve seis variáveis: idade, sexo, raça, e concentrações séricas de creatinina, ureia e albumina. A primeira fórmula da MDRD proposta por Levey et al.<sup>(14)</sup> foi a seguinte:

$$\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{idade (anos)}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \\ \times 1,18 \text{ (se negro)} \times \text{ureia plasmática (mg/dL)}^{-0,17} \\ \times \text{albumina plasmática (g/dL)}^{+0,318}$$

Uma fórmula MDRD simplificada foi proposta visando facilitar a sua utilização. Nessa, foram excluídas duas variáveis, a albumina e a ureia séricas. A correlação da estimativa da filtração glomerular medida pelo <sup>125</sup>I-otalamato com a fórmula MDRD simplificada foi semelhante àquela obtida para a fórmula original ( $R_2 = 89,2\%$ ), mostrando que a exclusão dos valores de albumina e ureia não comprometeu a sensibilidade da fórmula para avaliar a filtração glomerular. A fórmula atualizada proposta por Levey et al.<sup>(15)</sup> é a seguinte:

$$\begin{aligned} \text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} &= \text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} \\ &= 175 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \\ &\quad \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)} \end{aligned}$$

Esta equação foi validada em um grupo de adultos americanos caucasianos e afrodescendentes, o que torna necessária a validação em outros grupos étnicos.<sup>(2)</sup> Ma et al.<sup>(16)</sup> considerando as características da população chinesa, concluíram que o coeficiente 1,227 deveria ser incorporado à fórmula MDRD simplificada para avaliação dos pacientes com DRC. Para a população japonesa, Imai et al.<sup>(17)</sup> propuseram que o coeficiente ideal seria 0,741.

Tem sido demonstrado que a equação do estudo MDRD é mais precisa para o diagnóstico e estratificação da doença renal em pacientes com disfunção renal moderada ou grave e em pacientes com diabetes do que a equação de Cockcroft-Gault.<sup>(18)</sup> Contudo, esta equação não é muito precisa para estimar a TFG de indivíduos que apresentam a função renal normal, já que ela foi desenvolvida a partir de um estudo que incluiu apenas pacientes com DRC.<sup>(11)</sup> Portanto, uma desvantagem desta equação seria que ela tende a subestimar a TFG de pessoas com função renal normal.<sup>(19)</sup> Outra desvantagem seria a dificuldade de adequação às características da população brasileira, considerando especialmente a grande miscigenação da nossa população.<sup>(20)</sup>

*Equações do estudo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)*

O *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) é um grupo de pesquisa estabelecido pelo *National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease*, que desenvolveu, a partir de um estudo de coorte que incluiu 8.254 participantes com e sem DRC, uma nova equação, que é uma variação da fórmula do MDRD.<sup>(21)</sup> A equação, denominada de CKD-EPI, usa as mesmas variáveis que a equação MDRD, mas, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de desfechos adversos. As observações de menor viés e maior acurácia da equação CKD-EPI em comparação à equação do estudo MDRD, particularmente nas faixas de TFG >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, recomendam o seu uso clínico em substituição às

equações de estimativa da TFG até então utilizadas.<sup>(21)</sup> A fórmula proposta por Levey et al.<sup>(21)</sup> é a seguinte:

$$\begin{aligned} \text{CKD-EPI baseada na creatinina: } &141 \times \min(\text{creatinina} \\ &\text{sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \\ &[\times 1,018 \text{ (se mulher)}] [\times 1,159 \text{ (se negro)}] \end{aligned}$$

onde,  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min é o mínimo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, e max é o máximo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1.

Esta nova equação também tem algumas limitações, uma vez que ainda não tem sido extensivamente estudada em diferentes populações e não existe uma equação ideal para estimar a TFG. Além disso, mesmo com a padronização dos ensaios de creatinina sérica, a estimativa da TFG permanece relativamente imprecisa devido à variação de determinantes dos níveis de creatinina que podem ser alterados tanto na doença aguda quanto na crônica. Tal imprecisão pode potencialmente resultar em erros de classificação dos pacientes com TFG estimada com valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, levando a intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias.<sup>(22)</sup>

### Depuração da inulina e quelatos marcados

A inulina é um polissacarídeo de peso molecular de aproximadamente 5.000D. Em 1935, a inulina foi proposta como a substância ideal para a medida da TFG, uma vez que é filtrada pelos glomérulos, não é sintetizada ou metabolizada pelos túbulos, é fisiologicamente inerte e não é reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais. Exceto por ser um marcador exógeno, preenche os demais critérios que um marcador ideal de filtração glomerular deveria apresentar. A partir desta época, diversos pesquisadores propuseram a depuração da inulina como método padrão da medida da TFG tanto para animais como para seres humanos.<sup>(23)</sup>

Quanto aos métodos de depuração, a inulina tem sido considerada como o "padrão-ouro". No entanto, a despeito da precisão, esse método é invasivo e demorado, requer infusão constante pela exigência de uma concentração plasmática de inulina em equilíbrio dinâmico, requer também cateterismo vesical, volume significativo de amostra de sangue e dosagem laboratorial complexa, o que torna a implementação do teste complicada. Atualmente seu uso é limitado à pesquisa experimental.<sup>(8,23)</sup>

Objetivando viabilizar o emprego de marcadores exógenos na clínica, as pesquisas se voltaram para o uso de radiofármacos, que permitem substituir as determinações químicas complexas por técnicas simples e precisas de quantificação das amostras no cintilador.<sup>(24)</sup> As vantagens de avaliar a TFG usando radioisótopos incluem a possibilidade de determinar, com grande precisão, quantidades

extremamente reduzidas desses, além de utilizar doses reduzidas e não tóxicas. Alguns deles são o  $^{125}\text{I}$ -iodotalamato, o  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA e o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.<sup>(7)</sup>

A depuração de  $^{125}\text{I}$ -iodotalamato é um teste simples e preciso, realizado com uma única injeção subcutânea. Essa técnica é eficiente, reproduzível, simples e prática, inclusive em crianças saudáveis e em pacientes com doença renal leve ou em estágio avançado.<sup>(8)</sup> O quelante  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA é considerado o radiofármaco de escolha para a determinação da TFG por depuração plasmática na rotina clínica, uma vez que apresenta depuração plasmática muito semelhante à da inulina e é quantificado no cintilador.<sup>(8)</sup> Esta técnica é sugerida a pacientes com suspeita de lesão renal, mesmo quando a concentração de creatinina sérica e a DEC são normais.<sup>(8)</sup> O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA decai por transição isomérica e tem meia-vida longa, o que pode resultar em dificuldades práticas para sua utilização. No entanto, permite menor exposição à radiação, além de possuir eliminação exclusivamente renal.<sup>(11)</sup>

As desvantagens desses marcadores radioativos são a complexidade e o alto custo.<sup>(7,22)</sup> O uso de substâncias radioativas na avaliação traz as limitações impostas pela natureza dessas substâncias, como a exigência de uma licença especial para o seu manuseio, expedida por órgãos reguladores, o que só ocorre após credenciamento do usuário. Além disso, é preciso avaliar a exposição do paciente e o pessoal técnico, assim como do destino dos resíduos radiativos.<sup>(23)</sup>

### Proteinúria

As proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais. A proteína total excretada na urina varia de 20 mg a 150 mg/dia, da qual metade corresponde à albumina e o restante quase totalmente à proteína de Tamm-Horsfall, um constituinte dos cilindros urinários.<sup>(2,3)</sup>

Condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção tubular levam à proteinúria. A proteinúria glomerular é a mais comum e caracteriza-se pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida e  $\alpha$ 1-antitripsina. Quando agrava a lesão glomerular, proteínas maiores, como a  $\alpha$ 2-macroglobulina e a lipoproteína  $\beta$  serão perdidas na urina. Em geral, o padrão eletroforético das proteínas urinárias na lesão glomerular é bastante semelhante ao encontrado no plasma. A proteinúria tubular é caracterizada pela perda de proteínas de baixo peso molecular, uma vez que estas são livremente filtradas pelos glomérulos, mas não são reabsorvidas nos túbulos proximais. Na proteinúria de sobrecarga, observa-se extravasamento de uma proteína normal de baixo peso molecular do plasma para a urina, como

hemoglobina, mioglobina e proteína de Bence-Jones. Já na proteinúria pós-renal, há produção de proteínas pelas vias urinárias inferiores devido à inflamação ou malignidade.<sup>(1)</sup>

Diversos métodos quantitativos estão disponíveis para se detectar a presença de proteínas na urina, como os métodos colorimétricos utilizando azul de Coomassie, Ponceau S, cloridrato de benzenônio e molibdato de pirogalol vermelho.<sup>(1)</sup> A avaliação da proteinúria pode ser realizada em amostra de urina de 24 horas ou em amostra isolada normalizada pela creatinina urinária. A relação proteínas totais/creatinina tem sido mais recomendada por ser um método menos sujeito a erros de coleta. Os valores de referência dependem do tipo de amostra utilizada, sendo < 300 mg/24 horas ou < 200 mg/g de creatinina.<sup>(25)</sup>

As fitas reagentes são frequentemente utilizadas para avaliação da proteinúria na primeira urina da manhã. Estas fitas são específicas para detecção de albumina e não de proteínas totais, podendo apresentar resultados divergentes do encontrado em análises quantitativas.<sup>(2)</sup> Além disso, podem fornecer resultados falsamente positivos se a urina estiver muito alcalina ou contaminada com amônia quaternária, clorexidina e corrimento vaginal. Dessa forma, é recomendada a confirmação quantitativa da presença de proteínas na urina em pacientes que apresentem fita reagente positiva em amostra isolada.<sup>(26)</sup>

### Albuminúria

A albuminúria ou microalbuminúria é definida como a presença de 30 mg a 300 mg de albumina em amostra de urina de 24 horas, ou 30 mg a 300 mg de albumina por g de creatinina em amostra de urina isolada, ou ainda uma taxa de excreção de 20  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  de albumina por minuto.<sup>(25)</sup> O KDIGO 2012 recomenda que o termo "microalbuminúria" não seja mais usado. Além disso, por uma série de razões, a terminologia clínica está mudando e focando albuminúria em vez de proteinúria: a) albumina é o principal componente da proteína urinária em doenças renais; recomendações recentes para medição de proteínas na urina enfatizam a quantificação de albuminúria em vez proteína total; b) dados epidemiológicos recentes de estudos em todo o mundo demonstram uma associação entre a quantidade de albumina na urina e o desenvolvimento da DRC; e c) recomendações posteriores a essas diretrizes estabelecem a classificação da doença renal por nível de albuminúria e TFG.<sup>(12)</sup>

O mecanismo fisiopatológico que explicaria a albuminúria está embasado em um processo inflamatório sistêmico que levaria a uma disfunção endotelial e um consequente aumento da permeabilidade capilar.<sup>(2)</sup> A utilização clínica da albuminúria como marcador inicial de lesão renal começou na década de 80, após o desenvolvimento de metodologias com melhor sensibilidade analítica para a dosagem de albumina.

A determinação da albuminúria tem sido utilizada para acompanhamento de pacientes com *diabetes mellitus*, hipertensão e pré-eclampsia, uma vez que a intervenção clínica precoce pode preservar a capacidade de filtração glomerular.<sup>(2)</sup> A elevação da excreção urinária de albumina nestes pacientes deve ser confirmada em pelo menos duas de três coletas, em um período de três a seis meses.<sup>(25)</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomendam que a determinação da albuminúria seja feita logo após o diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 e cinco anos após diagnóstico do diabetes tipo 1, sendo posteriormente repetida a cada ano caso o paciente não apresente complicações metabólicas.<sup>(2,27)</sup>

A utilização desse marcador pode ser feita ainda em pacientes com hipertensão, pois ele está associado à morbimortalidade nesse grupo de pacientes e é marcador prognóstico na terapia clínica.<sup>(28)</sup> Estudos recentes demonstram que valores abaixo do ponto de corte para definição de albuminúria também estão associados à mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis. Entretanto, nenhuma indicação de mudança foi feita pelas sociedades médicas. Acredita-se que, em breve, caso esses resultados venham a se confirmar, uma revisão sobre os valores de corte para albuminúria deverá ser feita.<sup>(28)</sup>

Outras situações clínicas podem levar à albuminúria transitória sem relevância médica. As mais comuns são a presença de processo infeccioso urinário, febre, insuficiência cardíaca, obesidade mórbida, hiperglicemia, gestação e atividade física intensa. Tais fatores devem ser levados em consideração na interpretação do resultado do exame, e um teste confirmatório deve ser realizado quando necessário.<sup>(3,27)</sup>

As metodologias mais utilizadas na prática laboratorial para a dosagem da albuminúria são nefelometria e turbidimetria. Porém, as duas tendem a subestimar o real valor da albumina, pois no ambiente urinário, ou na passagem pela membrana glomerular inflamada, podem ocorrer alterações da estrutura proteica dessa molécula, impedindo a sua interação com o anticorpo. Dessa forma, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) continua sendo a maneira mais eficaz de mensurar a albuminúria, embora apresente alto custo, além da complexidade do procedimento.<sup>(27)</sup>

### Dimorfismo eritrocitário

Na prática clínica, é muitas vezes difícil a discriminação entre causas glomerulares e não glomerulares de hematúria. A análise da morfologia das hemácias na urina, por microscopia de contraste de fase, tem sido utilizada para diferenciar a hematúria glomerular da extraglomerular.<sup>(28)</sup> Na hematúria extraglomerular as hemácias apresentam-se na

forma isomórfica, semelhante à forma sanguínea.<sup>(2)</sup> Na forma glomerular, as hemácias apresentam-se dismórficas devido à deformação que sofrem ao passar pela membrana glomerular lesada. A forma chamada dismórfica inclui esquizócitos, anulócitos, equinócitos, estomatócitos, codócitos, acantócitos, dentre outras.

Os mecanismos patogênicos responsáveis pelas características dismórficas são: passagem através da membrana basal glomerular, alterações contínuas na pressão osmótica e pH tubular, destruição enzimática do glicocálix e de células tubulares epiteliais que leva à degradação de proteínas de superfície renal, perda de proteínas do citoesqueleto da membrana, e hemólise, o que resulta em sangramento glomerular de eritrócitos distorcidos. Também tem sido relatado que a concentração de hemoglobina é muito reduzida em eritrócitos dismórficos. Estes parecem ser em forma de anel, como resultado de diminuição da hemoglobina no citoplasma. Portanto, saliências da membrana ou bolhas e deformidades em forma de "rosquinha" (perda de cor citoplasmática) são consideradas as mudanças mais características dos eritrócitos dismórficos glomerulares.<sup>(28)</sup>

A Associação Americana de Urologia propõe o encontro de 80% de hemácias dismórficas como diagnóstico da hematúria glomerular.<sup>(2)</sup> No início da década de 90 foi proposta uma classificação mais específica na análise do sedimento urinário: os acantócitos, as hemácias com forma anelar e as protrusões vesiculares foram associadas à forma mais específica de lesão glomerular, o que foi confirmado pela biópsia renal.<sup>(29)</sup> Lettgen e Wohlmuth<sup>(30)</sup> relataram que  $\geq 5\%$  de acantócitos na urina têm uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de hematúria glomerular.

Em contrapartida, Zaman & Proesmans<sup>(31)</sup> concluíram que tanto o percentual de eritrócitos dismórficos como o percentual de acantócitos isoladamente não foram sensíveis e específicos o suficiente para permitir a diferenciação confiável entre hematúrias glomerular e não glomerular em pacientes pediátricos. Sugeriram que uma melhor abordagem seria a utilização de ambos os testes com pontos de corte de  $\geq 50\%$  para eritrócitos dismórficos e  $\leq 1\%$  para os acantócitos, que teriam uma sensibilidade e especificidade de 60% e 91%, respectivamente. Se houver  $< 50\%$  de eritrócitos dismórficos e  $< 1\%$  de acantócitos, a hematúria glomerular seria descartada. No entanto, os autores ressaltaram que, raramente, nefrologistas pediátricos decidem por uma biópsia renal unicamente com base na morfologia eritrocitária.

As vantagens da avaliação do dimorfismo eritrocitário incluem a baixa complexidade e o custo reduzido do mesmo, além de não ser invasivo. No entanto, a análise microscópica das hemácias é subjetiva e é baixa a sensibilidade para detectar lesão glomerular.<sup>(4)</sup>

### Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) é uma proteína composta por 178 aminoácidos e peso molecular de 25 kDa. Nos seres humanos, esta proteína é expressa pelos neutrófilos e células epiteliais, incluindo as células do túbulo renal proximal.<sup>(32)</sup> Admite-se que o papel fisiológico do NGAL seja reduzir a lesão das células tubulares por diminuir a apoptose e aumentar a proliferação dessas células. Esta proteína pode também contribuir para aumentar a captação de ferro e regular a síntese da hemoxygenase 1, resultando em proteção do rim.<sup>(33)</sup>

Estudos em modelo animal, sob isquemia renal, demonstraram que a NGAL pode ser detectada precocemente em duas horas após a isquemia renal.<sup>(33)</sup> A injeção de NGAL recombinante antes, durante e após a isquemia e reperfusão renal em modelo animal resultou em significativa melhora da morfologia e função do rim, com redução do número de células tubulares apoptóticas. Mishra et al.<sup>(33)</sup> demonstraram que a NGAL é um marcador de nefrotoxicidade induzida por cisplatina. Vários estudos clínicos vêm confirmando que a NGAL é capaz de detectar precocemente a ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) associada a várias situações clínicas, como cirurgia cardíaca<sup>(34)</sup> e cirurgia cardiopulmonar *by pass*.<sup>(35)</sup> Além disso, foi observado que o aumento dos níveis de NGAL durante a IRA estão correlacionados com o grau de fibrose túbulo intersticial durante da fase crônica da doença renal.<sup>(36)</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise investigando o valor diagnóstico e prognóstico da NGAL incluiu dados de 19 estudos realizados em oito países distintos e envolvendo 2.538 pacientes com IRA. A análise da área sob a curva da NGAL para predizer IRA em pacientes que fizeram cirurgia cardíaca foi de 0,775; pacientes com internação prolongada em unidades de terapia intensiva foi de 0,728 e após uso de contraste, de 0,894. A acurácia da NGAL urinária foi similar à da NGAL plasmática. Esta proteína teve valor preditivo maior em crianças do que em adultos.<sup>(36)</sup>

Considera-se a possibilidade de que a maior acurácia da NGAL como biomarcador para IRA em crianças esteja relacionada a uma maior prevalência de comorbidades em populações adultas.<sup>(37)</sup> De fato, alguns autores sugerem que, para populações adultas heterogêneas, como pacientes gravemente enfermos, tanto NGAL plasmática quanto NGAL urinária podem refletir de maneira mais consistente a gravidade da doença.<sup>(37)</sup> No entanto, em um estudo com 138 pacientes gravemente enfermos, a NGAL foi associada à ocorrência de sepse independentemente do nível de disfunção renal aguda. Esse achado levou os autores a desaconselhar o emprego desta proteína como biomarcador de IRA.<sup>(38)</sup>

Atualmente estão disponíveis no mercado conjuntos diagnósticos para a determinação de NGAL urinário e plasmático. A concentração plasmática da NGAL inclui a produção desta proteína em outros órgãos distintos dos rins, enquanto que a dosagem urinária reflete com mais fidedignidade a produção renal desta proteína. As desvantagens da dosagem urinária incluem a dificuldade de obtenção de amostra em pacientes com oligúria, o efeito do excesso de hidratação, da desidratação e do tratamento diurético.

Apesar de ainda não haver valores de referência estabelecidos e unidade de medida amplamente aceita para a expressão de NAGL, alguns esforços vêm sendo empregados nesse campo, como demonstra o trabalho publicado por Pennemans et al.<sup>(39)</sup> Esse grupo procurou determinar valores de referência associados a idade e sexo para NGAL, KIM-1, cistatina C e NAG em uma população de 338 indivíduos saudáveis. Os resultados encontrados mostram elevação de todos os quatro marcadores com a idade e correlação positiva entre níveis de NGAL urinário e sexo feminino em crianças e adultos, efeito que se torna menos expressivo com o aumento da idade.

A determinação de NGAL pode ainda ser útil para monitorar outras doenças renais, como a nefrite lúpica e doença do rim policístico,<sup>(40)</sup> bem como em outras doenças como tumor cerebral, doença inflamatória do intestino e pré-eclâmpsia.<sup>(41)</sup>

Embora a NGAL venha emergindo como um marcador fiel da IRA, novos estudos são necessários para confirmar sua utilidade na prática clínica e definir os *cut-off* apropriados para diferentes situações clínicas e populações.

### Cistatina C

A cistatina C é uma proteína inibidora da proteinase da cisteína sintetizada por todas as células nucleadas a uma taxa de produção constante, podendo ser encontrada em vários fluidos biológicos, como soro, líquido seminal e líquido cefalorraquidiano.<sup>(27,32)</sup> Os níveis séricos de cistatina C não são afetados pela massa muscular e alteram-se muito pouco com a idade, nítidas vantagens quando comparada à creatinina.<sup>(40)</sup> Os principais atributos da cistatina C como marcador bioquímico para avaliar a função renal de filtração glomerular são o pequeno tamanho (13 kDa e 122 aminoácidos) e alto ponto isoelétrico, os quais permitem que esta proteína seja facilmente filtrada através da membrana glomerular, sendo reabsorvida no túbulo proximal em uma proporção significativa e, então, catabolizada de forma quase total neste sítio, não sendo excretada na urina.<sup>(13)</sup>

Estas características justificam o uso da cistatina C como um marcador endógeno para estimar a TFG, sem a necessidade da dosagem urinária, dispensando a coleta de urina e solucionando um dos principais problemas dos

outros marcadores endógenos da TFG. Outra vantagem da cistatina C é que não há variação significativa da faixa de referência para homens e mulheres, já que sua produção é constante em todos os tecidos do organismo, diferente da creatinina, que depende da massa muscular.<sup>(40)</sup>

Alguns estudos validaram o uso da cistatina C em indivíduos adultos saudáveis e em portadores de doenças renais com TFG alterada, bem como em populações pediátricas.<sup>(42,43)</sup> Um estudo recente, envolvendo crianças, mostrou elevação da cistatina C em 12 horas após a circulação extracorpórea naquelas que desenvolveram IRA.<sup>(44)</sup> Em comparação com NGAL, a elevação da cistatina C ocorre mais tardiamente em pacientes com IRA. Um estudo envolvendo adultos que receberam contraste mostraram um aumento precoce de NGAL urinário (4 h) e plasmático (2 h) comparado ao aumento tardio da cistatina C (8-24 h).<sup>(45)</sup> Em um estudo envolvendo 100 adultos que fizeram cirurgia cardíaca, a determinação de NGAL e cistatina C mostraram-se superiores às determinações convencionais de creatinina e ureia na predição de IRA.<sup>(46)</sup>

Os métodos baseados na cistatina C para estimar a TFG têm se mostrado iguais ou superiores aos métodos baseados na creatinina.<sup>(19)</sup> Uma meta-análise de 49 estudos e um total de 4.492 indivíduos demonstrou que a área sob a curva da cistatina C para avaliação da TFG foi maior do que a da creatinina (0,926 vs 0,837).<sup>(47)</sup> Em populações idosas e pediátricas, a avaliação da cistatina C também tem se mostrado mais precisa do que a creatinina para avaliar a função renal, já que a massa muscular reduzida presente nestes indivíduos pode resultar em níveis plasmáticos menores de creatinina, os quais não refletem a verdadeira TFG.<sup>(13)</sup>

Alguns estudos ainda têm sugerido que a cistatina C é superior à DEC quando uma disfunção renal subclínica está presente, possibilitando a detecção precoce do declínio da função renal.<sup>(13)</sup> Em um estudo envolvendo 212 pacientes com várias doenças renais, Kazama et al.<sup>(48)</sup> verificaram que a cistatina C é superior à DEC quando uma disfunção renal subclínica está presente. Nitta et al.<sup>(49)</sup> também observaram que a cistatina C identifica pacientes com pequenas reduções na TFG mais precisamente do que a creatinina plasmática.

Alguns autores têm sugerido que a cistatina C proporciona uma melhor estimativa da TFG nos pacientes diabéticos. Pucci et al.<sup>(50)</sup> avaliaram a função renal de 288 pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 por meio da determinação dos níveis plasmáticos de cistatina C e creatinina, e do cálculo da TFG através das equações de Cockcroft-Gault e do estudo MDRD, e verificaram que a cistatina C plasmática consistiu em um melhor marcador para a detecção precoce do declínio da função renal do que a creatinina plasmática e as equações baseadas na creatinina quando comparadas com a depuração do

iohexol. Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 1, Premaratne et al.<sup>(51)</sup> observaram que a estimativa da TFG baseada na cistatina C foi mais precisa do que a TFG calculada através das equações de Cockcroft-Gault e do estudo MDRD para a detecção do declínio da função renal quando estas foram comparadas com a depuração do iohexol. Além disso, a TFG estimada por meio de equação baseada na cistatina C apresentou melhor associação com a macroalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.<sup>(52)</sup>

Várias equações têm sido desenvolvidas para estimar a TFG com base nos níveis plasmáticos de cistatina C. Em geral, independente da equação utilizada, a precisão é maior do que a das equações baseadas na creatinina. Contudo, a falta de padronização dos testes laboratoriais para determinação de cistatina C é um fator limitante para generalizar as conclusões dos diferentes estudos.<sup>(19)</sup> As equações propostas para estimar a TFG com base nos níveis plasmáticos de cistatina C são:

1. CKD-EPI baseada na cistatina C:  $133 \times \min(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} [ \times 0,932 \text{ (se mulher)} ] [ \times 1,159 \text{ (se negro)} ]$ ,

onde, min é o mínimo de cistatina C sérica/0,8 ou 1, e max é o máximo de cistatina C sérica/0,8 ou 1.

2. CKD-EPI baseada na cistatina C e creatinina:  $135 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} [ \times 1,969 \text{ (se mulher)} ] [ \times 1,08 \text{ (se negro)} ]$ ,

onde,  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,248 para mulheres e -0,207 para homens, min (creatinina sérica/ $\kappa$ , 1) é o mínimo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, e max (creatinina sérica/ $\kappa$ , 1) é o máximo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, min (cistatina C sérica/0,8, 1) é o mínimo de cistatina C sérica/0,8 ou 1, e max (cistatina C sérica/0,8, 1) é o máximo de cistatina C sérica/0,8 ou 1.

Atualmente, o KDIGO2012 recomenda que a TFG seja estimada utilizando-se a equação CKD-EPI baseada na cistatina C ou a equação CKD-EPI baseada na cistatina C e creatinina quando a TFG estimada pelas equações baseadas na creatinina esteja compreendida entre 45 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na ausência de outros marcadores de lesão renal, para confirmar o diagnóstico da DRC. Contudo, o custo da determinação laboratorial da cistatina C ainda é bastante elevado e sua dosagem laboratorial ainda necessita de padronização.<sup>(19)</sup>

### Molécula-1 de lesão renal

A molécula-1 de lesão renal (KIM-1) é uma glicoproteína transmembrana cuja produção é regulada pelo túbulo renal proximal na vigência de IRA.<sup>(53)</sup> A determinação de KIM-1 plasmática ou urinária pode auxiliar na identificação da etiologia da IRA. Concentrações mais elevadas são



usualmente encontradas na IRA isquêmica em comparação com outras formas e com a doença renal crônica.<sup>(54)</sup>

Uma revisão do papel fisiopatológico de KIM-1 listou essa glicoproteína como o biomarcador para toxicidade tubular proximal com maiores sensibilidade e especificidade. Além disso, KIM-1 é considerado pelas agências regulatórias para área de saúde norte-americana e europeia como um marcador urinário específico e altamente sensível para monitorar doença renal induzida por medicamentos. A expressão e o nível urinário de KIM-1 também se correlacionam ao dano renal em diversas doenças renais, como nefropatia diabética, glomeruloesclerose focal, nefropatia IgA, rejeição ao enxerto, entre outras. Acredita-se ainda que KIM-1 exerça um papel importante na capacidade de reparo e regeneração dos túbulos renais.<sup>(55)</sup>

Han et al.<sup>(56)</sup> demonstraram que a concentração urinária de KIM-1 elevou em 6 a 12 horas após cirurgia cardiopulmonar/*by-pass* em pacientes que desenvolvem subsequentemente IRA, de modo similar à elevação de NGAL. Em um estudo que avaliou KIM-1, NAG e NGAL em noventa adultos submetidos à cirurgia cardíaca, a área sob a curva para KIM-1 para prever IRA imediatamente e 3 horas após a cirurgia foi de 0,68 e 0,65; 0,61 e 0,63 para NAG, e 0,59 e 0,65 para NGAL, respectivamente. Combinando os três biomarcadores, a sensibilidade da detecção precoce do IRA pós-operatória aumentou em comparação com biomarcadores individuais: as áreas sob a curva para os três marcadores combinados foram 0,75 e 0,78. O desempenho de biomarcadores combinados foi ainda melhor entre os 16 primeiros pacientes com IRA precoce no pós-operatório, com áreas sob a curva de 0,80 e 0,84, respectivamente.<sup>(56)</sup>

### Interleucina-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina mediadora da inflamação, liberada no túbulo proximal, sendo utilizada como marcador precoce de lesão renal aguda. Os níveis de IL-18 elevaram-se após seis horas em pacientes que fizeram cirurgia cardiopulmonar/*by-pass* e desenvolveram IRA.<sup>(57)</sup> A IL-18 mostrou-se um bom marcador da gravidade da disfunção renal em pacientes com síndrome nefrótica.<sup>(58)</sup>

A comparação da relação albumina:creatinina urinária e marcadores de lesão tubular revelou que a IL-18, assim como o KIM-1, são específicos para o túbulo proximal e têm sido implicados na lesão de isquemia-reperusão renal. Os marcadores de lesão tubular são preditivos de lesão renal aguda, que é definida posteriormente pelo aumento da creatinina sérica.<sup>(59)</sup>

A IL-18 é secretada por células do sistema imune e tecidos extrarrenais em situações como sepse, traumas, após grandes cirurgias, doenças autoimunes e inflamatórias,

o que limita a sensibilidade e a especificidade dessa citocina como biomarcador de IRA.<sup>(37)</sup>

### Enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular

As enzimas urinárias tubulares são liberadas a partir de células epiteliais tubulares proximais dentro de 12 horas após a IRA e incluem a N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), antígeno epitelial tubular renal proximal,  $\alpha$ -glutathione S-transferase,  $\pi$ -glutathione S-transferase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, alanina aminopeptidase, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. Outras proteínas de baixo peso molecular, tais como  $\alpha$ 1-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina, proteína de ligação ao retinol e proteína de ligação a adenosina deaminase são produzidas em diferentes locais do corpo, filtradas no glomérulo e reabsorvidas no túbulo proximal. Embora algumas destas proteínas tenham sido sugeridas como marcadores promissores da IRA, as avaliações clínicas até o momento são limitadas e há poucos estudos na literatura publicados sobre a especificidade dessas proteínas para o diagnóstico da IRA.<sup>(60)</sup>

### CONCLUSÃO

Um marcador ideal para avaliar a função renal seria aquele que fornecesse resultados fidedignos da TFG e tivesse produção constante, com difusão rápida para o espaço extracelular. Além disso, deveria ser livremente filtrado, não ligar a macromoléculas, não ser reabsorvido nos rins nem secretado pelos túbulos renais. Não deveria também sofrer degradação ou ser eliminado por outra via distinta da via renal. Métodos laboratoriais precisos e reprodutíveis para sua determinação, que não sofressem interferência de outros componentes e apresentassem baixo custo seriam imprescindíveis. Dessa forma, novos marcadores candidatos têm sido propostos ultimamente e estão se tornando cada vez mais disponíveis nos laboratórios de pesquisa, sendo que alguns já migraram para os laboratórios clínicos. Estes novos testes prometem mudar o paradigma diagnóstico da IRA e certamente contribuirão para a instituição precoce do tratamento, o que deve reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade associadas à lesão renal aguda.

Atualmente, a identificação de IRA não depende apenas de marcadores funcionais, tais como concentração de creatinina sérica. A disponibilidade de painéis de testes como NGAL, cistatina C e KIM-1 certamente irá revolucionar o diagnóstico e tratamento de pacientes nos próximos anos.

A luz do conhecimento atual, o NGAL parece ser o marcador de IRA mais promissor. No entanto, acredita-se que seja mais útil quando combinado com outros marca-

dores, como a cistatina C ou KIM-1 para completar o diagnóstico da IRA.<sup>(52,60)</sup>

### Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pelo CNPq e FAPEMIG.

### Abstract

*The assessment of renal function is very important in clinical practice, both for diagnosis and for prognosis and monitoring of renal diseases. In this context, the role of the laboratory is of great importance, since most of the kidney disease manifests itself clinically only when more than 50 to 75% of kidney function is compromised. The development of new biomarkers for early diagnosis, risk stratification, prognosis of renal injury has been a major focus of research involving the renal system. Thus, several new biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18) and low-molecular weight proteins and enzymes, and others, have been proposed to diagnose/monitoring acute and chronic renal diseases. The aim of this study is to discuss aspects related to the main biomarkers used in routine laboratory tests for diagnosis, prognosis and monitoring of patients with renal dysfunction, as well as provide new markers that stand out in the recent literature, and that may be promising in clinical practice.*

### Keywords

*Kidney failure, Chronic; Laboratory test; Clinical laboratory techniques; Acute kidney injury; Kidney diseases*

## REFERÊNCIAS

- Johnson AM. Aminoácidos e proteínas. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Fundamentos de Química Clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 295-325.
- Vidigal PG. Investigação laboratorial do paciente com disfunção renal. In: Erichsen E, Viana LG, Faria RMD, Santos SME. Medicina Laboratorial para o Clínico. Belo Horizonte: Coopmed; 2009. p. 439-468.
- Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am.* 2005 May;89(3):457-73.
- Bastos MG, Bastos RMR, Paula RB. Avaliação da função renal. In: Barros E, Gonçalves LF. Nefrologia no consultório. Artmed: Porto Alegre; 2007. p. 49-67.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate lomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 21;141(12):929-37.
- Pinto PA, Silva, FJ, Munch, ECSM, Chaoubah A, Bastos RV, Andrade LCF, et al. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26:196-201.
- Jaffe MZ. Methods determining creatinine. *Physiol Chem.* 1886;10: 39-40.
- Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Jul;122(7):587-608.
- Bowers LD. Kinetic serum creatinine assays. The role of various factors in determining specificity. *Clin Chem.* 1980Apr;26(5): 551-4.
- Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2014 Oct;27(5):467-75.
- Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010 Mar-Apr;23(2):125-32.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl).* 2013; p. 1-150.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinina values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54. Erratum in *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):519.
- Ma YC1, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2937-44. Erratum in *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec;17(12):3540.
- Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007 Mar;11(1):41-50.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GRF in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):459-66.
- Maclsaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011 May;32(2):61-7.
- Parra FC, Amado RC, Lambertucci IR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jan 7;100(1):177-82.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12. Erratum in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):20-9. Erratum in *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):681. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2060.
- Kirsztajn GM. Avaliação de Função Renal. *J Bras Nefrol.* 2009;31: 14-20.
- Woolfson RG, Neild GH. The true clinical significance of renography in nephro-urology. *Eur J Nucl Med.* 1997 May;24(5):557-70.
- Alves MAR. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. *J Bras Nefrol.* 2004;26:6-8.
- Strasinger SK, Lorenzo MS. Análise química da urina. In: Strasinger SK, Lorenzo MS. *Urinalise e fluidos corporais.* São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2009. p. 57-87.
- Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro AP. Detecção precoce da nefropatia diabética. *Arq Bras Endrocrin Metab.* 2008;53:442-51.
- Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005 Dec;9(4):304-9.
- Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M, Sato T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol.* 1992 Feb;37(2):84-9.
- Lettgen B, Wohlmuth A. Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and nonglomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol.* 1995 Aug;9(4):435-7.

31. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2000 Sep;14(10-11):980-4.
32. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med.* 2011 Apr;31(2):72-80.
33. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3073-82.
34. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Mar;53(3):261-6.
35. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79-82.
36. Hisamichi M, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Hirata K. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury. *Biomarkers.* 2017 Feb;22(1):5-13.
37. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):254-73
38. Mårtensson J, Bell M, Xu S, Bottai M, Ravn B, Venge P, et al. Association of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with sepsis and acute kidney dysfunction. *Biomarkers.* 2013 Jun;18(4):349-56.
39. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med.* 2013 Sep;51(9):1795-802.
40. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1639-45.
41. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1370-3.
42. Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):453-61.
43. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Aug;13(8):2140-4.
44. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;5(9):1552-7.
45. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176-8.
46. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1):124-30.
47. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6.
48. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron.* 2002 May;91(1):13-20.
49. Nitta K, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. *Intern Med.* 2002 Nov;41(11):931-5.
50. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):480-8.
51. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 May;31(5):971-3.
52. Domingueti CP, Fóscolo RB, Simões e Silva AC, Dusse LM, Reis JS, Carvalho MG, et al. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-Based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):108-16.
53. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:350-7.
54. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):237-44.
55. Lim AI, Tang SCW, Lai KN, Leung JCK. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol.* 2013 May;228(5):917-24.
56. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008 Apr;73(7):863-9.
57. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):199-203.
58. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S159-65.
59. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients. *Nephron.* 2001 Aug;88(4):334-9.
60. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004 Mar;50(3):552-8.

Correspondência

**Danyelle Romana Alves Rios**

Av. Antônio Carlos, 6627 – Sala 4104 - B3 – Campus Pampulha  
31270-901 – Belo Horizonte, MG  
Fone: 31 3409-6880 – Fax: 31 3409-6985