

## O rim: função, células e biomarcadores

The kidney: function, cells and biomarkers

### Autor

Maurício Younes-Ibrahim<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

“A experiência instrui”

*Claude Bernard*

O rim é protagonista da homeostase, mantém o meio interior e assegura o ambiente fisiológico para as cerca de 100 trilhões de células do organismo humano. A estrutura anátomo-histológica do néfron, com mais de 20 tipos de células especializadas, revela uma arquitetura estrategicamente voltada para a impecável interação funcional endotélio/epitélio. Condições fisiopatológicas podem causar modificações no meio interior e na urina, que passam a conter marcadores de disfunção do órgão e moléculas envolvidas com as lesões celulares. A uremia foi o primeiro biomarcador de disfunção renal (século XVIII) e passou a ser utilizada como sinônimo de insuficiência renal (IR). A creatinina (século XIX) trouxe um melhor entendimento para a filtração glomerular e, desde então, é o biomarcador mais utilizado em nefrologia. A cistatina C (século XX) é o mais recente biomarcador estabelecido para quantificar e classificar os estágios da função renal. Essas moléculas, em concentrações elevadas, integram o metaboloma clássico da IR e representam a assinatura metabólica de diferentes fenômenos biológicos pretéritos, que, de maneira aguda ou crônica, produziram disfunção renal.

Contendo uma riqueza de elementos, a análise da urina reconhece atualmente um conjunto de biomarcadores, fisiológicos ou fisiopatológicos, capazes de revelar informações dispostas em três momentos na linha do tempo: fenômenos

biológicos já ocorridos, fenômenos com ocorrência no presente, ou ainda preditivo de eventos futuros, situados ou não nas vias urinárias. Tomando como simples exemplo as proteínas urinárias, podemos ilustrá-las para cada um desses momentos, respectivamente, com mioglobinúria, proteína de Bence Jones e microalbuminúria.

Embora seja de baixo custo e fácil dosagem, a creatinina tem meia-vida sérica de 4 horas e leva até 40 horas para que sua concentração revele a Injúria Renal Aguda (IRA), um tempo longo quando se trata de pacientes em estado crítico. No século XXI, o crescimento epidemiológico da IRA e a alta mortalidade despertou a busca pelo diagnóstico precoce de lesões das células do epitélio tubular,<sup>1</sup> sobretudo a necrose tubular aguda (NTA). A expectativa é de poder antecipar as medidas terapêuticas necessárias e intervir favoravelmente na história natural da IRA. Nesse sentido, vários novos biomarcadores foram propostos:<sup>2</sup> NGAL (lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos); KIM-1 (molécula de Injúria Renal Aguda-1); L-FABP (proteína hepática ligadora de ácidos graxos); IGFBP7 (proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina); IL-18 (interleucina-18); TIMP-2 (inibidor de metalopeptidase-2); MCP-1 (peptídeo-1 quimiotático para monócitos); CCL-14 (quimiocina CCL-14); CHI3L1 (proteína quitinase 3 like-1).

Conforme doutrinou Claude Bernard, nos *Princípios da Medicina Experimental* (1865),<sup>3</sup> “A experiência instrui”, ou seja, quando os fenômenos são constantemente

Data de submissão: 29/09/2020.

Data de aprovação: 26/10/2020.

### Correspondência para:

Maurício Younes-Ibrahim.

E-mail: myounes.trp@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0215>



colocados à prova, fazem suas hipóteses serem, ou não, sucessivamente confirmadas. Nesse sentido, desde as suas descobertas, vários estudos têm posto à prova diferentes biomarcadores de NTA, visando validá-los na diversidade da prática clínica. Por serem reveladores de danos no epitélio tubular, alguns desses parâmetros sofrem interferências de idade, sexo, infecção urinária e da doença renal crônica, sobretudo no comprometimento túbulo-intersticial, que de alguma maneira afeta as células epiteliais.<sup>4</sup>

Nesta edição, o relevante estudo de Tavares e cols.<sup>5</sup> mostra uma sensata estratégia de avaliação clínica utilizando dois marcadores de lesão tubular aguda, NGAL e KIM-1, feita em pacientes que apresentaram perda súbita da função renal, mas que sabidamente já eram portadores de síndrome nefrótica de causas variadas. O recente desenvolvimento de biomarcadores específicos para caracterização das doenças glomerulares vem, gradativamente, ocupando lacunas do conhecimento nas glomerulopatias.<sup>6</sup> Entretanto, no curso clínico da síndrome nefrótica, não é incomum que pacientes apresentem elevação aguda da creatinina sérica devido à NTA de origem tóxica, isquêmica ou por sepse. A necessidade diagnóstica se deve ao fato de que a disfunção aguda também poderia resultar de um agravamento da doença glomerular de base, obrigando, por vezes, a realização de biópsia renal para esclarecimento. A importância dessa definição se justifica, já que as intervenções terapêuticas necessárias são diversas, de acordo com o evento diagnosticado. Nesta série em questão, os autores descrevem que o emprego simultâneo dos dois biomarcadores urinários identificou uma associação histopatológica positiva e efetiva para diferenciar se o aparecimento da disfunção renal aguda resultou da superposição de um insulto epitelial ou da intensificação do insulto glomerular. Essa contribuição mostra uma potencial utilidade prática do método para o monitoramento dos pacientes portadores das diferentes formas de glomerulopatias.

Com essa publicação, Tavares e cols. estimulam novas investigações sobre o tema a serem feitas com NGAL, KIM-1 e as demais moléculas. Biomarcadores de segunda geração, TIMP-2 e o IGFBP-7,<sup>7</sup> que traduzem a interrupção do ciclo celular de células

do epitélio tubular proximal e distal, provavelmente serão testados. Alguns deles detectam insultos celulares,<sup>7,8</sup> mesmo os subletais, provenientes de estresse clínico ou cirúrgico, ainda nas primeiras 12 horas, como também são empregados para identificar a persistência da lesão epitelial da IRA nos estágios<sup>9</sup> AKIN 2 e 3. A promissora expectativa é de que, num futuro próximo, esses biomarcadores se consolidem como ferramentas para estratificação de risco e de gravidade na IRA, bem como para definição de condutas clínicas personalizadas, inclusive nas glomerulopatias.

Portanto, a nefrologia também nos instrui que a indissociável interconexão endotélio-epitélio, tão necessária para a fisiologia, não se desfaz pelas circunstâncias fisiopatológicas, nas quais, efetivamente, glomerulopatias não se dissociam de tubulopatias.

## REFERÊNCIAS

1. Ronco C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. *Crit Care*. 2016 Jul;20:201.
2. Srisawat N, Kellum JA. The role of biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):125-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.010>
3. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: J. B. Baillièrre et fils; 1865.
4. Malhotra R, Katz R, Jotwani V, Ambrosius WT, Raphael KL, Haley W, et al. Urine markers of kidney tubule cell injury and kidney function decline in SPRINT trial participants with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;15(3):349-58.
5. Tavares MB, Melo CVB, Fernandes PN, Almeida MCC, Carneiro MFSM, Santos RFS, et al. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *Braz J Nephrol*. 2020 Sep 11; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0021>
6. Caliskan Y, Kiryluk K. Novel biomarkers in glomerular disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Mar;21(2):205-16. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.12.002>
7. Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, Fragasso A, Garzotto F, Calò LA. Evaluating Nephrocheck® as a predictive tool for acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020 Apr;2020:85-96. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S198222>
8. De Looor J, Decruyenaere J, Demeyere K, Nuytinck L, Hoste EAJ, Meyer E. Urinary chitinase 3-like protein 1 for early diagnosis of acute kidney injury: a prospective cohort study in adult critically ill patients. *Crit Care*. 2016 Feb;20:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1192-x>
9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2(1):19-36.