

Biomarcadores não tradicionais de lesão renal aguda em recém-nascidos prematuros com sepse: diagnóstico precoce

Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis

Autores

Joycilene da Silva Barbosa¹ 
 Geraldo Bezerra da Silva Júnior² 
 Gdayllon Cavalcante Meneses³ 
 Alice Maria Costa Martins³ 
 Elizabeth De Francesco Daher³ 
 Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado⁴ 
 Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes³ 

¹Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, CE, Brasil.

²Universidade de Fortaleza, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil.

³Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Fortaleza, CE, Brasil.

⁴Universidade de Fortaleza, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 12/10/2020.

Data de aprovação: 07/09/2021.

Correspondência para:

Joycilene da Silva Barbosa.
 E-mail: joycileneacarau@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0222>

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é comum na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (nUTI) e a sepse é uma de suas principais causas, especialmente em prematuros. Apresenta altas taxas de mortalidade e sua detecção precoce é o primeiro passo para a prevenção dessa condição, pois permite o tratamento adequado e melhora o desfecho, diminui o tempo de internação, os custos não médicos e a morbimortalidade. Destaca-se ainda que a LRA pode evoluir para doença renal crônica (DRC), havendo a necessidade de diálise, com maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Este artigo de revisão tem como objetivo discutir a LRA em recém-nascidos (RN) prematuros com sepse, abordando biomarcadores utilizados na rotina laboratorial e principalmente a utilização de biomarcadores não tradicionais para identificação precoce de LRA.

Descritores: Injúria Renal Aguda; Sepse; Recém-Nascido Prematuro; Biomarcadores.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common finding in Neonatal Intensive Care Units (NICU). Sepsis is one the main causes of AKI in preterm newborns. AKI has been associated with significant death rates. Early detection of the condition is the first step to improving prevention, treatment, and outcomes, while decreasing length of hospitalization, care costs, and morbimortality. AKI may progress to chronic kidney disease (CKD), a condition linked with dialysis and greater risk of cardiovascular disease. This review article aims to discuss cases of AKI in preterm newborns with sepsis, the use of biomarkers in lab workup, and the use of non-conventional biomarkers for the early identification of AKI.

Keywords: Acute Kidney Injury; Sepsis; Infant, Premature; Biomarkers.

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como um comprometimento repentino da função renal, acompanhado de um aumento agudo e reversível nos níveis séricos de creatinina (SCr), associados ou não à redução do débito urinário, resultando na incapacidade de manter homeostase adequada de fluidos, eletrólitos e resíduos. É um distúrbio complexo, multifatorial de lesão leve a insuficiência renal, em que terapia de substituição renal geralmente é exigida^{1,2}.

A LRA pode ser classificada em pré-renal, que é causada por hipovolemia, contração da artéria renal ou vasodilatação, podendo levar ao declínio

da perfusão glomerular por diminuição do volume circulatório sem alteração renal; renal, causada por todos os tipos de doenças renais, incluindo capilares e glomerulares, doenças renais vasculares, nefrite intersticial aguda, além de necrose tubular aguda; e LRA pós-renal, que é observada na obstrução urinária aguda^{3,4}.

As causas de LRA em recém-nascidos (RN) incluem peso muito baixo ao nascer (menor que 1.500 g), síndrome do desconforto respiratório, Apgar baixo em 5 minutos, o processo de intubação ao nascimento, parada cardíaca e o uso de medicamentos^{5,6}.

Quanto aos subgrupos de risco, os RNs pré-termos (com idade gestacional [IG] inferior a 37 semanas) podem ser

estratificados em: pré-termo extremo – menor que 28 semanas; muito pré-termo – de 28 semanas a 31 semanas e 6 dias; pré-termo moderado – entre 32 semanas e 33 semanas e 6 dias; e pré-termo tardio – de 34 semanas a 36 semanas e 6 dias⁷.

A LRA é comum na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (nUTI) e está associada ao aumento nas taxas de mortalidade^{5,8}. Youssef et al. (2015)⁹ reportaram uma frequência de 10,8% de LRA na nUTI e atribuíram as causas mais comuns ao uso de ventilação mecânica e sepse.

Entende-se por sepse neonatal uma infecção que ocorre nos primeiros 28 dias de vida de RN a termo e até 4 semanas após a data prevista de parto em prematuros¹⁰. A sepse neonatal é uma complicação grave, especialmente entre prematuros, podendo ser estratificada em sepse precoce, definida por início nas primeiras 72 horas, e sepse tardia, como infecção que ocorre após 72 horas, atribuída a patógenos adquiridos no pós-natal^{10,11}.

Os sinais clínicos da sepse neonatal incluem febre, hipotermia, hipotonia e convulsões, irritabilidade e letargia, dificuldade respiratória, palidez cutânea, sintomas gastrintestinais, icterícia idiopática, sinais de sangramento e taquicardia^{10,12}.

O nascimento prematuro dificulta a adaptação à vida extrauterina, podendo gerar várias complicações¹³. Assim, algumas características como redução na taxa de filtração glomerular (TFG), vasoconstrição renal e fluxo sanguíneo local reduzido são causas contribuintes para LRA na sepse, em que a fisiopatologia provavelmente é multifatorial, com mecanismos hemodinâmicos e microcirculatórios, ocasionando um prejuízo na oxigenação dos tecidos. A vasoplegia é o fenômeno fisiopatológico primário do choque séptico, causando hipotensão¹⁴⁻¹⁶. Destaca-se ainda que, na LRA séptica, a diminuição da TFG secundária à hipotensão e à hipovolemia, associada à redução do débito cardíaco, é responsável pela oligúria e o aumento da SCr¹⁴.

Dentre os exames utilizados na investigação da sepse está o hemograma, podendo ser utilizados reagentes de fase aguda, como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) para auxiliar no diagnóstico, sendo o teste mais recomendado a hemocultura¹⁴.

Quanto ao diagnóstico de LRA, na tentativa de padronizar sua definição e classificação, foram

criados os critérios de *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage* (RIFLE) e *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), com base na SCr e na produção de urina¹⁷. Porém, recentemente, os critérios de uniformização na definição de LRA sofreram modificações, sendo a mais recente o sistema de classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO), publicada em 2012¹⁸.

Posteriormente, em 2013, houve a necessidade de adequar essa classificação à população neonatal. Foi realizado um estudo envolvendo o Instituto Nacional de Saúde, neonatologistas, nefrologistas, pediatras e representantes do Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais, que resultou no KDIGO adaptado para RN¹⁹. Assim, os critérios KDIGO foram modificados para definir melhor nessa população a LRA neonatal²⁰ (Tabela 1).

Esta revisão tem por objetivo discutir a LRA em RNs prematuros com sepse, abordando os biomarcadores da rotina laboratorial para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de LRA, e principalmente biomarcadores não convencionais que se destacam na literatura recente, visando aumentar a compreensão e a conscientização acerca dessa condição.

MARCADORES CONVENCIONAIS

Apesar da validação dos novos critérios de LRA, o diagnóstico ainda é difícil, especialmente na população neonatal, por se basear em duas anormalidades funcionais: alterações na SCr (marcador de TFG) e oligúria, ambos marcadores tardios de comprometimento renal²¹.

A SCr tem limitações tanto referentes a fatores renais quanto não renais. Dentre os fatores renais, destacam-se a TFG geralmente baixa em RNs e a maturação fisiológica do rim que ocorre até aproximadamente 2 anos de idade²². Haja vista que, após o nascimento, a SCr neonatal reflete os níveis maternos, dependendo da IG, de maneira que alterações (ou ausência delas) na SCr podem interferir na interpretação do diagnóstico da LRA, além do fato de não estimar o dano, mas a função glomerular, e levar dias para se elevar após a ocorrência de uma lesão²³.

Destaca-se principalmente que a concentração de SCr na população em geral pode não se alterar até que tenha havido perda de 25% a 50% da função renal²¹.

TABELA 1 CRITÉRIOS KDIGO MODIFICADOS (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES)

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
0	Sem alteração ou aumento < 0,3 mg/dL	≥ 0,5 mL/kg/h
1	Aumento ≥ 0,3 mg/dL em 48 horas ou ≥ 1,5 a 1,9 vezes do valor de referência* ≤ 7 dias	< 0,5 mL/kg/h por 6 a 12 horas
2	≥ 2 a 2,9 vezes o valor de referência	< 0,5 mL/kg/h por ≥ 12 horas
3	≥ 3 vezes o valor de referência ou SCr ≥ 2,5 mg/dL ou necessidade de diálise	< 0,3 mL/kg/h por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas

(*) Valor de referência: menor valor anterior de creatinina. SCr: creatinina sérica. Fonte: Adaptado de Alconcher et al., 2020²⁰.

Outros fatores limitantes da SCr são referentes aos fatores não renais: idade, sexo, dieta, massa muscular e medicamentos²².

Além disso, diferentes técnicas de aferição, como, por exemplo, reação de Jaffé ou método enzimático, geram valores diferentes de SCr²¹.

Existem ainda limitações quanto à medida de diurese, em que sua acurácia depende da sondagem vesical, e os valores podem ser influenciados por várias drogas, especialmente diuréticos e aminas vasoativas²¹.

Já o biomarcador cistatina C (CysC) consiste em um inibidor de protease de cisteína, sintetizado por todas as células nucleadas do corpo. Atua como marcador endógeno de TFG e de disfunção tubular renal, livremente filtrado pelo glomérulo e completamente reabsorvido, não sendo secretado. Sua excreção na forma urinária (uCysC) está relacionada à gravidade da lesão tubular aguda^{24,25}.

Um estudo na China avaliou os níveis de CysC tanto no plasma como na urina de pacientes sépticos com LRA, e estavam consideravelmente elevados quando comparados aos dos pacientes com sepse sem a lesão²⁶.

Como resposta à LRA, torna-se previsível o aumento dos níveis de uCysC após os níveis séricos²⁷. Além disso, Fang et al. (2018)²⁸ registraram em seu estudo que a uCysC é sensível, capaz de detectar LRA em RNs e ainda prever mortalidade.

BIOMARCADORES NÃO TRADICIONAIS

Assim, o foco tem sido encontrar melhores biomarcadores para diagnosticar LRA no início do curso, permitir o desenvolvimento de intervenções e, consequentemente, melhorar os resultados²³. Esses biomarcadores identificam processos normais, patogênicos ou respostas ao tratamento, não precisam estar envolvidos no processo da doença, constituindo uma ferramenta valiosa para determinar

a condição de um paciente. Podem ser usados para avaliar predisposição a uma doença ou detectar anormalidades biológicas, mas são comumente usados para diagnosticar e medir condições patológicas ou dar um prognóstico sobre o desenvolvimento da doença²⁹.

Os biomarcadores não tradicionais podem ainda ser úteis na avaliação de resposta a uma determinada terapia. Idealmente, devem ser obtidos por procedimentos não invasivos (como coleta de urina) ou com efeitos mínimos nos pacientes (como coletas de sangue de rotina). Dessa forma, esforços contínuos têm sido feitos para identificar biomarcadores confiáveis de lesão renal no soro, no plasma e na urina²⁹.

Inúmeras são as características de um marcador ideal para a avaliação da função renal, dentre as quais podemos citar: ser filtrado livremente, não se ligando a macromoléculas, e não ser reabsorvido nos rins ou secretado pelos túbulos renais; ser capaz de gerar resultados fidedignos da TFG, com constante produção e difusão rápida para a área extracelular; não ser degradado ou eliminado por via diferente da via renal; ser possível determiná-lo por técnicas laboratoriais reprodutíveis e precisas, sem interferência de outros elementos; e ser de baixo custo³⁰.

Assim, os biomarcadores podem ser categorizados de forma básica em marcadores inflamatórios; por exemplo, lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-18 (IL-18); marcadores de dano celular, como molécula de lesão renal 1 (KIM-1) e proteína de ligação de ácido graxo tipo L (L-FABP); ou marcadores de parada do ciclo celular, como inibidor de tecido de metaloproteinases-2 (TIMP-2) e proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP7)^{31,32} (Figura 1).

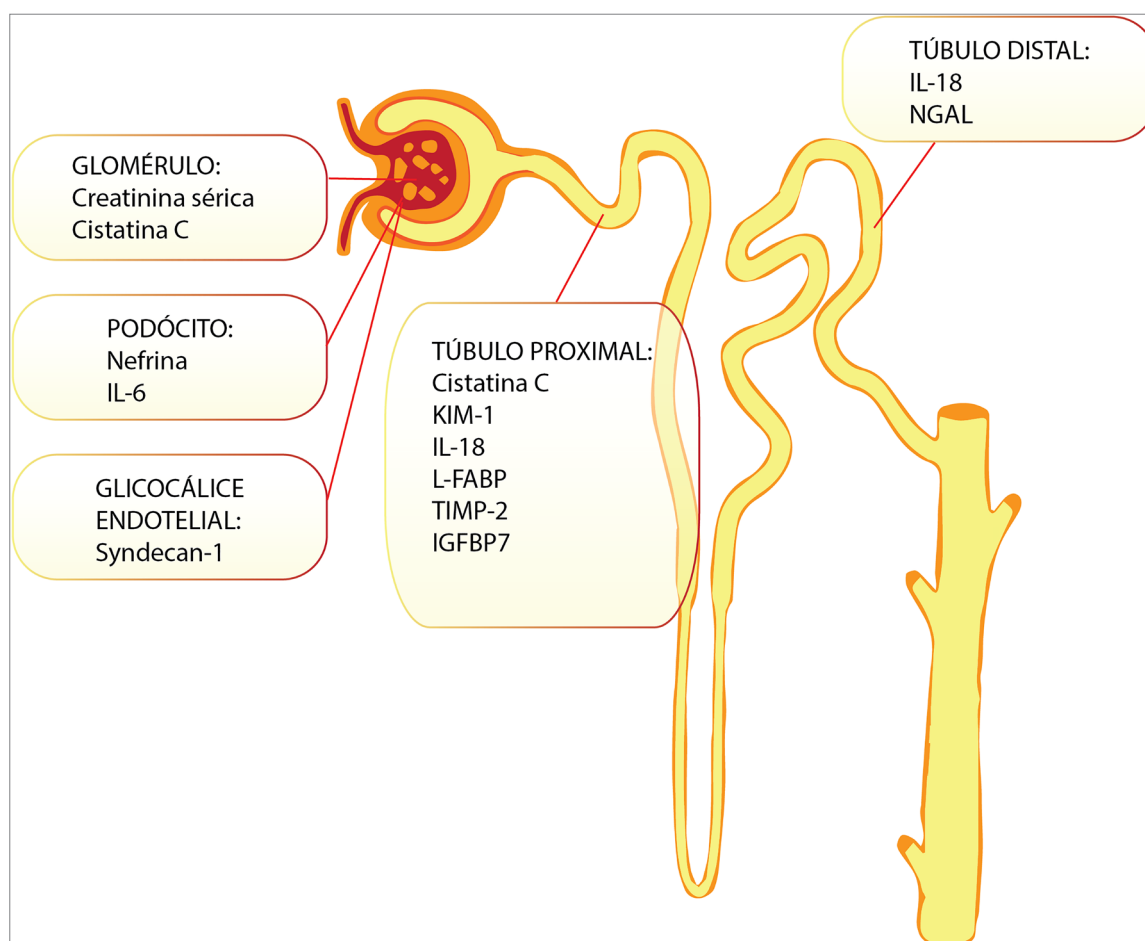


Figura 1. Localização de cada biomarcador de lesão renal aguda na estrutura renal. Fonte: Adaptado de Malyszko et al. (2015)³³.

NGAL

O NGAL em sua forma urinária (uNGAL) é originado exclusivamente de células epiteliais danificadas do néfron distal, enquanto sua forma sérica (sNGAL) pode derivar tanto de lesão dos rins (por vazamento tubular) como de órgãos extrarrenais (que participam de cruzamentos com o rim)^{34,35}. Esse biomarcador é sensível para detecção precoce, previsão precisa, estratificação de risco, e seu aumento é proporcional à gravidade da LRA³⁴.

Um grupo de pesquisadores na China realizou uma revisão sistemática e meta-análise de estudos avaliando uNGAL e sNGAL na predição de LRA em pacientes sépticos. Os resultados mostraram boa precisão diagnóstica de LRA com sepse em ambos os tipos de amostras utilizadas³⁶.

IL-6

A IL-6 é a citocina mais estudada na população neonatal. Atua na resposta precoce do hospedeiro à infecção, antecedendo a elevação da PCR e após a liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

É produzida por células endoteliais, fagócitos mononucleares, fibroblastos, amônio, células trofoblásticas e outras células logo após o estímulo de produtos microbianos³⁷.

A IL-6 é uma citocina multifuncional envolvida na regulação da resposta imune e inflamação, tendo também atividade pró-inflamatória. É, portanto, uma das responsáveis pelo início e pela propagação da resposta à inflamação, atuando na síntese de algumas proteínas de fase aguda (APPs), com pico precoce, em torno de 3h pós- injúria³⁸.

IL-18

IL-18 consiste em uma citocina pró-inflamatória induzida nas células epiteliais tubulares proximais como resposta à lesão, facilitando a síntese de interferon-gama (IFN- γ). Após a lesão renal, a IL-18 urinária (uIL-18) é secretada antes que haja redução significativa na função renal, tornando-a um potencial marcador precoce de LRA^{39,40}.

Em um estudo realizado em pacientes com várias doenças renais, os níveis de IL-18 foram

substancialmente maiores e apresentaram sensibilidade e especificidade elevadas para necrose tubular aguda (NTA), podendo ser um biomarcador para lesão tubular proximal em NTA. Demonstrou ainda associação com LRA, já que a IL-18 esteve significativamente elevada, antecedendo o aumento da SCr em pacientes com insuficiência respiratória aguda/síndrome da angústia respiratória que desenvolveram LRA, sendo capaz também de prever mortalidade associada à ventilação mecânica²⁴.

KIM-1

A molécula de lesão renal urinária-1 (uKIM-1) é uma glicoproteína transmembranar, indetectável no rim ou na urina saudável, sendo, portanto, um marcador de lesão epitelial dos túbulos renais. Seus níveis urinários preveem com sensibilidade o prognóstico renal de pacientes com LRA e podem ser usados como indicadores de rastreamento precoce de mau prognóstico renal^{41,42}.

Foi realizado um estudo prospectivo na China, com 150 pacientes portadores de sepse, comparando, dentre outros parâmetros, o uKIM-1 entre sobreviventes e não sobreviventes de LRA séptica. Nos pacientes com LRA, o uKIM-1 aumentou consideravelmente em 6 horas, atingiu o pico em 24 horas e manteve-se elevado até 48 horas após admissão na UTI⁴². Entretanto, nos pacientes sem LRA, o KIM-1 permaneceu basal em vários momentos, semelhantemente aos do grupo-controle saudável ($0,85 \pm 0,37$). Os não sobreviventes tinham um nível significativamente maior nas 24 e 48 horas, tudo levando a inferir que o KIM-1 é útil como biomarcador precoce no diagnóstico de LRA séptica e que o aumento persistente do nível de uKIM-1 pode estar relacionado a mau prognóstico⁴².

L-FABP

O L-FABP urinário (uL-FABP) é um biomarcador promissor para monitorar lesão tubulointersticial, uma vez que é expresso exclusivamente em células epiteliais do túbulo proximal no rim e porque a lesão tubular ocasionada por hipóxia eleva a síntese desse biomarcador⁴³.

Um estudo caso-controle com 27 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia de circulação extracorpórea (CEC) apresentou alguns achados notáveis: no grupo LRA, os níveis de SCr atingiram o pico em 48 h, já os níveis de uL-FABP demonstraram aumento significativo em 6 h após a CEC; e o nível

de L-FABP 6 h após a CEC esteve significativamente associado ao início da LRA. Esses resultados sugerem que esse biomarcador é útil na detecção precoce de LRA, precedendo o aumento de SCr por várias horas⁴⁴.

TIMP-2

O TIMP-2 consiste em um indutor da parada do ciclo celular G1, um mecanismo crucial implicado na LRA³².

Esse biomarcador prevê o desenvolvimento de LRA e foi validado em mais de 1.000 pacientes criticamente enfermos para estratificação de risco da lesão. Tem apresentado melhor desempenho do que qualquer outro biomarcador até o momento, demonstrando ser melhor em LRA induzida por sepse, contudo seu uso ainda não está aprovado em menores de 21 anos^{32,45}.

IGFBP7

O IGFBP7 é um indutor envolvido na parada do ciclo celular G1 de células tubulares renais em resposta à lesão, estando associado à LRA^{32,45}.

Dessa forma, o IGFBP7 é considerado um novo biomarcador para LRA e seu desempenho tem sido melhor do que o dos biomarcadores existentes na previsão de LRA moderada ou grave em até 12 horas após coleta da amostra. Também é interessante que o IGFBP7 demonstra ser superior ao TIMP-2 em pacientes cirúrgicos. Contudo, até o momento, seu uso não está aprovado em menores de 21 anos^{32,45}.

SYNDECAN-1

O syndecan-1 é um membro da família dos proteoglicanos transmembrana, que consistentemente apresenta em sua estrutura cadeias de sulfato de heparano, sem resíduos de cisteína⁴⁶. Em tecidos adultos, é majoritariamente expresso em células epiteliais simples, estratificadas, assim como em células plasmáticas⁴⁷.

O conceito de lesão endotelial como preditor precoce da LRA foi descrito na leptospirose, em que os níveis de syndecan-1 foram correlacionados com o dano do glicocálice renal, sabidamente associado à LRA⁴⁸. Um estudo com vários biomarcadores endoteliais mostrou que o syndecan-1, um biomarcador da disfunção do glicocálice endotelial, esteve fortemente associado à LRA grave em pacientes críticos de UTI⁴⁹.

NEFRINA

Nefrina é uma proteína transmembranar expressa em podócitos glomerulares, nos quais as alterações estruturais precoces dos podócitos são caracterizadas pelo seu descolamento na membrana basal glomerular. Essas modificações podem gerar lesões glomerulares graves e contínuas, caso a condição persista. Por isso, é de importância clínica o reconhecimento precoce de qualquer lesão podocitária, sabendo que a análise da nefrina na urina tem potencial de se tornar um importante biomarcador de lesão glomerular precoce⁵⁰.

Não se sabe ainda se a lesão glomerular é induzida na fase inicial da LRA neonatal. Portanto, foi realizado um estudo com RNs, que descreveu a nefrina urinária como um biomarcador de maturação e lesão glomerular, estando significativamente associada ao desenvolvimento de LRA e mortalidade durante a internação na nUTI⁵¹.

Na Tabela 2 consta um resumo das principais informações acerca dos biomarcadores abordados nesta revisão.

DISCUSSÃO

Têm sido crescentes na literatura estudos reportando a utilização do biomarcador NGAL no diagnóstico de LRA. Como exemplo, o estudo de Nga et al. (2015)⁶⁵, avaliando o desenvolvimento de LRA após sepse, em que uNGAL foi um ótimo preditor da lesão nas 48 h seguintes, com alta sensibilidade (> 75%) e boa especificidade (> 65%).

Já em relação ao seu uso na LRA neonatal, foi realizado um estudo incluindo 50 RNs com LRA na nUTI do Hospital Infantil Universitário de Skopje, na Macedônia, para determinar a incidência, os fatores de risco e a eficiência do NGAL na detecção precoce da LRA nessa população. Os achados do estudo confirmaram a aplicabilidade desse biomarcador no diagnóstico precoce de LRA em RNs gravemente enfermos⁶⁶.

Dessa forma, o NGAL demonstra ser um biomarcador promissor, seja sNGAL ou uNGAL, apresentando resultados favoráveis desde a detecção ao risco de LRA, podendo ser usado também em casos de sepse e LRA neonatal.

Em relação às citocinas, a literatura reporta que níveis séricos de IL-6 podem estar associados a infecções - pneumonia, peritonite bacteriana e infecção do trato urinário (ITU) -, óbito e LRA em pacientes com cirrose hepática⁶⁷. Já na sepse neonatal,

Fan e Yu (2012) não recomendam a utilização isolada dos biomarcadores inflamatórios PCR, PCT, interleucina-8 (IL-8), TNF- α e interleucina-1 beta (IL-1 β); entretanto, IL-6 demonstrou-se superior à maioria destes, porém não deve ser utilizado separadamente³⁷.

Greenberg et al. (2015)⁶⁸ realizaram um estudo multicêntrico com 106 crianças de 1 mês a 18 anos de idade, submetidas à CEC, reportando que a IL-6 pode prever LRA em estágio 2/3 no período pré-operatório, podendo ainda ser um biomarcador útil para planejar o momento da cirurgia.

Como está envolvida desde o início do processo de inflamação, a elevação dos níveis de IL-6 ocorre precocemente quando comparada a outros biomarcadores. Assim, IL-6 tem demonstrado relação com infecções, LRA até mesmo em bebês e possivelmente sepse neonatal.

Ainda sobre as interleucinas, um estudo na China com 62 RNs graves não sépticos de nUTI mostrou que a IL-18 é preditiva, independentemente de LRA nessa população mesmo após o ajuste da IG, sexo, peso ao nascer e escore de Apgar, com a vantagem de não reduzir com o aumento da maturidade renal⁶⁹.

Portanto, por estar incluída na inflamação, associada à NTA e atuar na resposta à lesão, a IL-18 eleva-se rapidamente, podendo ser vista como potencial biomarcador de LRA, inclusive em RNs.

Tem sido crescente o número de estudos acerca da utilização do KIM-1 para diagnóstico de LRA na população neonatal, como o estudo realizado por Genc et al. (2013)⁷⁰, que avaliou a função do uKIM-1 na determinação precoce de LRA em 48 RNs prematuros de nUTI. O grupo detectou sensibilidade de 73,3% e especificidade de 76,9%, em que níveis de uKIM-1 aumentados no 7º dia elevaram o risco de óbito em 7,3 vezes. O estudo concluiu que esse biomarcador é preditivo de LRA na população neonatal⁷⁰.

Então, se torna perceptível que KIM-1 apresenta várias utilidades, desde o uso no diagnóstico precoce da LRA até no prognóstico do paciente, abrangendo população neonatal e LRA séptica.

Já em relação ao L-FABP, Elnady et al. (2014)⁷¹ realizaram um estudo caso-controle com 42 RNs sépticos de uma nUTI que desenvolveram LRA, cujos níveis de uL-FABP estiveram significativamente maiores nesses RNs comparados aos dos que não apresentavam a lesão.

TABELA 2 ORIGEM, VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL AGUDA

Biomarcador	Origem no rim	Vantagens	Desvantagens
Creatinina sérica	Glomérulo ²¹	É considerado o marcador sorológico padrão para detectar LRA; sua análise é muito barata e tem boa estabilidade química na rotina clínica ²⁴ .	É um marcador tardio de comprometimento renal ²¹ , afetado por idade, sexo, dieta, massa muscular, medicamentos ²² e, após o nascimento, a SCr neonatal reflete os níveis maternos ²³ .
Cistatina C	Glomérulo ²⁴ e túbulo proximal ⁵²	É completamente reabsorvida, sem ser secretada, e não é significativamente afetada por sexo, idade, raça, ou massa muscular ²⁴ .	Não tem especificidade para distinguir LRA de doença renal crônica (DRC), há atraso no aumento dos seus níveis e é considerada mais um marcador da TFG, em vez de um biomarcador de LRA primária ^{24,40} .
NGAL	Túbulo distal ^{34,35}	Não é invasivo, é sensível para detecção precoce, previsão precisa, estratificação de risco, e seu aumento é proporcional à gravidade da LRA ³⁴ .	Seus níveis plasmáticos incluem produção em órgãos distintos dos rins e o uNGAL é influenciado por desidratação, dificuldade de obtenção de amostra, hidratação em excesso e diuréticos ³⁰ .
IL-6	Podócitos ⁵³	É uma citocina de resposta precoce do hospedeiro à infecção, antecedendo a elevação da PCR e é produzida por diversas células ³⁷ .	Faltam evidências de apoio adaptadas aos critérios atuais do KDIGO ⁵⁴ .
IL-18	Túbulo proximal ⁴⁰ e túbulo distal ⁵⁵	É um biomarcador de LRA isquêmica ⁵⁶ e antecede o aumento da SCr ²⁴ .	Tem alto custo, é derivada também de isquemia miocárdica, lesão pulmonar e pode ser necessário que todo centro que utilize IL-18 estabeleça um valor de corte ⁵⁷ .
KIM-1	Túbulo proximal ⁵⁸	É um indicador precoce de mau prognóstico renal, é indetectável no rim ou urina saudável e prevê com sensibilidade o prognóstico renal acerca da LRA ^{41,42} .	É utilizado somente para pesquisa e apresenta limitações no diagnóstico precoce da LRA e na monitorização de recuperação após lesão renal ^{24,40} .
LFABP	Túbulo proximal ⁴³	É expresso exclusivamente em células epiteliais do túbulo proximal, e a lesão tubular por hipóxia eleva a síntese desse biomarcador, tornando-o promissor para monitorar lesão túbulointersticial ⁴³ .	Não há ensaios padronizados que possibilitem seu uso clínico generalizado ⁴⁰ .
TIMP-2	Túbulo proximal ⁵⁹	Apresenta melhor desempenho do que qualquer outro biomarcador até o momento e tem ótimos resultados em LRA induzida por sepse ³² .	O método atual é demorado, seu uso ainda não está aprovado em menores de 21 anos e um falso positivo pode gerar avaliações dispendiosas e desnecessárias ⁴⁵ .
IGFBP7	Túbulo proximal ⁶⁰	Seu desempenho para prever LRA tem sido melhor do que os biomarcadores existentes e apresenta ótimos resultados em pacientes cirúrgicos ³² .	Não está aprovado em menores de 21 anos no momento, um falso positivo pode gerar medidas dispendiosas e desnecessárias e seu método atual é demorado ⁴⁵ .

TABELA 2. CONTINUAÇÃO.

Syndecan-1	Glicocálce endotelial ⁴⁹	É um biomarcador de lesão endotelial do glicocálce ⁶¹ e pode ser usado para diagnóstico e prognóstico na sepse ^{62,63} .	Seu mecanismo na LRA não está completamente elucidado ⁶⁴ .
Nefrina	Podócitos ⁵⁰	Tem potencial para ser um importante biomarcador de lesão glomerular precoce ⁵⁰ e pode ser um biomarcador de LRA na nUTI, especialmente em prematuros ⁵¹ .	Quanto ao seu uso, há necessidade de estudos clínicos para avaliar, monitorar e fornecer prognóstico de doenças renais na população pediátrica ⁵⁰ .

Dessa forma, é notável o avanço nas pesquisas sobre L-FABP, especialmente por ser um biomarcador que detecta precocemente LRA, antecedendo a elevação de SCr e expandindo sua utilização para RNs, com resultados favoráveis.

Quanto aos biomarcadores de parada do ciclo celular, Chen et al. (2020)⁷² quantificaram TIMP-2 e IGFBP-7 para avaliar o desenvolvimento de LRA em 237 RNs de nUTI. A combinação de ambos esteve associada independentemente à LRA grave, com sensibilidade de 88,9% e especificidade de 50,9%.

Apesar de o uso de TIMP-2 não ter sido aprovado até o momento em menores de 21 anos, estudos reportando sua utilização em RNs vêm demonstrando resultados cada vez mais inovadores na detecção de LRA.

Situação semelhante ocorre com o IGFBP7. Apesar de não haver ainda aprovação para seu uso em RNs, já há estudos na literatura acerca do seu uso nessa população com resultados promissores.

Mesmo que os mecanismos da sepse não estejam totalmente compreendidos, é provável que ocorra associação entre a destruição do glicocálce e a sepse. Assim, o aumento das concentrações de syndecan-1 no plasma dos pacientes tem sido correlacionado negativamente com a sobrevida, apresentando alta significância e demonstrando que a elevação dos níveis dos componentes do glicocálce pode servir como biomarcador de diagnóstico e prognóstico na sepse^{62,63}.

Foi elaborada uma pesquisa de coorte prospectiva com 289 pacientes de idade inferior a 18 anos, incluindo RNs, submetidos à cirurgia cardíaca em um hospital de referência, no Ceará, Brasil. A pesquisa mostrou que os níveis plasmáticos de syndecan-1 no início do pós-operatório estiveram associados independentemente à LRA grave, bem como a um maior tempo de internação na UTI e no hospital⁷³.

A ideia de LRA proveniente de lesão endotelial, principalmente relacionada a dano no glicocálce renal, tem-se disseminado progressivamente, favorecendo o surgimento de novos estudos envolvendo o syndecan-1, associados em especial à LRA, inclusive na população neonatal e sepse.

Há relatos na literatura de que a nefrina urinária pode ser um biomarcador de LRA na nUTI. Um estudo realizado em RNs concluiu que as concentrações iniciais de nefrina urinária foram maiores na LRA do que em RNs sem a lesão, indicando ainda que o aumento dos seus níveis pode ocorrer devido à imaturidade glomerular, especialmente em prematuros⁵¹.

Tendo em vista o envolvimento a nível glomerular na LRA, a nefrina tem ganhado cada vez mais indicações no âmbito das pesquisas em saúde, propiciando achados relevantes e favoráveis acerca dessa lesão até mesmo na população neonatal.

Os biomarcadores, tanto convencionais como não convencionais, utilizados na avaliação da LRA apresentam uma variabilidade de especificidade e sensibilidade. Esse perfil varia de acordo com o método do exame, a medição, os valores de corte e os protocolos de armazenamento das amostras²⁴. Peres et al. (2013)²⁴ recomendam utilização de um painel de biomarcadores não convencionais para diagnóstico de LRA, visto que cada biomarcador tem a sua especificidade⁴². Assim, torna-se cada vez mais preciso e vantajoso o estudo desses biomarcadores na LRA em prematuros com sepse, uma vez que a literatura acerca do tema ainda é escassa.

Como demonstram alguns estudos, a LRA apresenta alta taxa de mortalidade, e sua detecção precoce permite o tratamento adequado e melhora o desfecho, assim como reduz o tempo de internação, os custos não médicos e a morbimortalidade^{5,74}. Nesse contexto, é de grande importância a utilização dos biomarcadores não tradicionais (como NGAL, IL-6,

IL-18, KIM-1, L-FABP, TIMP-2, IGFBP7, syndecan-1 e nefrina) para detecção precoce da LRA em RNs prematuros com sepse, a fim de evitar DRC, óbito desses RNs e complicações também para o Sistema de Saúde.

CONCLUSÃO

A LRA é uma condição comum na nUTI, é multifatorial e tem a sepse como uma das suas principais causas, especialmente em prematuros, além de estar associada ao aumento da mortalidade. Devido à limitação dos marcadores tradicionais, faz-se necessária a utilização dos biomarcadores não tradicionais (como NGAL, IL-6, IL-18, KIM-1, L-FABP, TIMP-2, IGFBP7, syndecan-1 e nefrina) para diagnóstico precoce de LRA neonatal na sepse, com a finalidade de reduzir os elevados índices de mortalidade, de tempo de internação e complicações futuras.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos por todo suporte técnico fornecido para o desenvolvimento desta revisão. Lemes, R. P. G., Junior, G. B. S., Daher, E. F. e Martins, A. M. C. são bolsistas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JSB, GBSJ, GCM, AMCM, EDFD, RPGM e RPGL contribuíram substancialmente para a concepção ou o desenho do estudo; a coleta, a análise ou a interpretação dos dados; a redação ou a revisão crítica do artigo; e a aprovação final do manuscrito a ser publicado.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* [Internet]. 2014; [citado 2019 Nov 14]; 41(3):487-502. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510814000414?via%3Dihub>
2. Libório AB, Branco KMPC, Bezerra CTM. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014; [citado 2019 Nov 14]; 2014:601568. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601568/>
3. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2019; [citado 2019 Nov 14]; 41(2):275-83. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v41n2/pt_2175-8239-jbn-2018-0127.pdf
4. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC Urol* [Internet]. 2013; [citado 2019 Nov 14]; 13:41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850083/>
5. Timovska SN, Cekovska S, Tosheska-Trajkovska T. Acute kidney injury in newborns. *Pril* [Internet]. 2015; [citado 2019 Nov 14]; 36(3):83-89. Disponível em: <https://www.sciendo.com/article/10.1515/prilozi-2015-0082>
6. Neumayr TM, Gill J, Fitzgerald JC, Gazit AZ, Pineda JA, Berg RA, et al. Identifying risk for acute kidney injury in infants and children following cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Out; [citado 2021 Ago 13]; 18(10):e446-e54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628129/pdf/nihms888580.pdf>
7. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Documento Científico. Departamento Científico de Neonatologia. Prevenção da prematuridade: uma intervenção da gestão e da assistência [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2017; [acesso em 2019 Nov 17]; 2:1-6. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient_-_Prevencao_da_prematuridade.pdf
8. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan; [citado 2019 Nov 14]; 376(1):11-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez11.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5322803/>
9. Youssef D, Abd-Elrahman H, Shehab MM, Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2015 JAN; [citado 2019 Nov 14]; 26(1):67-72. Disponível em: <https://www.sjkd.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2015;volume=26;issue=1;spage=67;epage=72;aulast=Youssef>
10. Russell ARB. Neonatal sepsis. *J Paediatr Chil Health* [Internet]. 2011; [citado 2019 Nov 16]; 21(6):265-9. Disponível em: [https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222\(10\)00257-X/fulltext](https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222(10)00257-X/fulltext)
11. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2013; [citado 2019 Nov 16]; 60(2):367-89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405627/pdf/nihms673184.pdf>
12. Silveira RC, Procianny RS. A recent review on neonatal sepsis. *Bol Cient Pediatr* [Internet]. 2012; [citado 2019 Nov 15]; 1(1):29-35. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped_12_01_06.pdf
13. Ritchie K, Bora S, Woodward LJ. Social development of children born very preterm: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2015 Out; [citado 2021 Ago 14]; 57(10):899-918. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.12783>
14. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014; [citado 2019 Nov 17]; 27(1):21-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910904/pdf/zcm21.pdf>
15. Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Cardinal-Fernandez P, Rojas Y, Paula M, Granados R, et al. Identification of novel metabolomic biomarkers in an experimental model of septic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019; [citado 2020 Out 10]; 316(1):F54-F62. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00315.2018>
16. Schreuder MF, Buieters RRG, Allegaert K. The interplay between drugs and the kidney in premature neonates. *Pediatr Nephrol*. 2014; [citado 2021 Ago 14]; 29:2083-91. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-013-2651-0.pdf>
17. Levi TM, Souza SP, Magalhães JG, Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGAO, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2013; [citado 2019 Nov 16]; 25(4):290-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031880/pdf/rbti-25-040290.pdf>

18. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann 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* [Internet]. 2012; [citado 2019 Nov 14]; 2(1):1-138. Disponível em: <https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injury>
19. Askenazi DJ, Morgan C, Goldstein SL, Selewski DT, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, et al. Strategies to improve the understanding of long-term renal consequences after neonatal acute kidney injury. *Pediatr Res* [Internet]. 2016; [citado 2019 Set 03]; 79(3):502-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/pr2015241.pdf>
20. Alconcher LF, Caminiti AL, Suárez AC, Chervo LAG, Baigorri JO, Ratto VM, et al. Consenso de lesión renal aguda em el recién nacido. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020; [citado 2020 Set 04]; 118(1):S50-S58. Disponível em: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_consenso-de-lesion-renal-agudaen-el-recien-nacido-98.pdf
21. Freire KMS, Bersolin NL, Farah ACF, Carvalho FLC, Góes JEC. Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2010 Jun; [citado 2019 Nov 17]; 22(2):166-74. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000200011&lng=en&nrm=iso
22. Ciccio E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2017; [citado 2019 Nov 15]; 10:77-84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386613/pdf/ijnrd-10-077.pdf>
23. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2012 Abr; [citado 2019 Nov 14]; 24(2):191-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545784/>
24. Peres LAB, Cunha Júnior AD, Schäfer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarkers of acute kidney injury. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2013 Set; [citado 2019 Nov 16]; 35(3):229-36. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n3/en_v35n3a10.pdf
25. Allegaert K, Mekahli D, Van Den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015; [citado 2020 Out 10]; 28(15):1833-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757591/>
26. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2015; [citado 2020 Out 10]; 19(1):223. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449565/pdf/13054_2015_Article_94.pdf
27. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017; [citado 2020 Out 10]; 18(120):1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379579/>
28. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care* [Internet]. 2018; [citado 2020 Out 10]; 22(1):256. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2193-8>
29. Tesch GH. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2010 Set; [citado 2019 Nov 19]; 15(6):609-16. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2010.01361.x>
30. Dusse LMS, Rios DRA, Sousa LPN, Moraes RMMS, Domingueti CP, Gomes KB. Biomarkers of renal function: what is currently available? *RBAC* [Internet]. 2017; [citado 2019 Nov 19]; 49(1):41-51. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/06/RBAC-1-2017-ref.-427.pdf>
31. Endre ZH. Assessing renal recovery after acute kidney injury: can biomarkers help? *Nephron* [Internet]. 2018 Mai; [citado 2019 Nov 19]; 140:86-9. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/492290>
32. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2013; [citado 2021 Ago 12]; 17(1):R25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057242/pdf/cc12503.pdf>
33. Malyszko J, Lukaszuk E, Glowinska I, Durlak M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep* [Internet]. 2015; [citado 2021 Ago 14]; 5:11684. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep11684.pdf>
34. Devarajan P. NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency room. *Biomark Med* [Internet]. 2014 Fev; [citado 2020 Out 10]; 8(2):217-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106139/pdf/nihms-613137.pdf>
35. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S, Thiessen-Philbrook HR, et al. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015; [citado 2020 Out 10]; 169(6):583-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506750/>
36. Zhang A, Cai Y, Wang P, Qu J, Luo Z, Chen X, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2016; [citado 2020 Out 10]; 20(41):1-13. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754917/pdf/13054_2016_Article_1212.pdf
37. Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. *World J Pediatr* [Internet]. 2012; [citado 2019 Nov 17]; 8(2):101-8. Disponível em: <https://link.springer.com.ez11.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007%2Fs12519-012-0347-3.pdf>
38. Costet J. Inflammatory response to naturally occurring tiger snake envenomation in dogs, with a special emphasis on il-6 [these] [Internet]. Nice: Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVV; 2016; [acesso em 2020 Nov 17]. Disponível em: https://oatao.univ-toulouse.fr/17534/1/Costet_17534.pdf
39. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Fev; [citado 2021 Ago 13]; 20(3):649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717382/>
40. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* [Internet]. 2012 Abr; [citado 2021 Ago 13]; 159(4):277-89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308350/pdf/nihms360231.pdf>
41. Xie Y, Wang Q, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study. *Crit Care* [Internet]. 2016; [citado 2019 Nov 17]; 20:1-12. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018198/pdf/130542016_Article_1455.pdf
42. Tu Y, Wang H, Sun R, Ni Y, Ma L, Xv F, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail* [Internet]. 2014 Nov; [citado 2019 Nov 16]; 36(10):1559-63. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2014.949764>
43. Noiri E, Doi K, Negishi K, Tanaka T, Hamasaki Y, Fujita T, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2009 Nov; [citado 2021 Ago 13]; 296:F669-F79. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajprenal.90513.2008>

44. Ivanišević I, Peco-Antić A, Vuličević I, Hercog D, Milovanović V, Kotur-Stevuljević J, et al. L-FABP can be an early marker of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2013 Feb; [citado 2021 Ago 13]; 28:963-9. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-013-2421-z.pdf>
45. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Jul; [citado 2021 Ago 13]; 68(1):19-28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948834/>
46. Lopes CC, Dietrich CP, Nader HB. Specific structural features of syndecans and heparan sulfate chains are needed for cell signaling. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2006; [citado 2021 Ago 09]; 39(2):157-67. Disponível em: <https://old.scielo.br/pdf/bjmb/v39n2/v39n2a01.pdf>
47. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol* [Internet]. 2012 Jan; [citado 2021 Ago 09]; 31(1):3-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568394/pdf/nihms332081.pdf>
48. Liborio AB, Braz MBM, Seguro AC, Meneses GC, Neves FMO, Pedrosa DC, et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Mar; [citado 2019 Nov 17]; 92(3):611-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624405/>
49. Neves FMO, Araújo CB, Freitas DF, Arruda BFT, Filho LJMM, Salles VB, et al. Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. *J Transl Med* [Internet]. 2019; [citado 2019 Nov 17]; 17(1):121. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458699/pdf/12967_2019_Article_1875.pdf
50. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, Rudd D. Nephlin – a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res* [Internet]. 2014; [citado 2019 Nov 17]; 2:21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363192/>
51. Chen J, Li G, Wang S, Hu X, Sun Y, Dai X, et al. Urinary nephlin as a biomarker of glomerular maturation and injury is associated with acute kidney injury and mortality in critically ill neonates. *Neonatology* [Internet]. 2019; [citado 2019 Nov 15]; 116:58-66. Disponível em: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/07/CHEN-2019.pdf>
52. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2014; [citado 2021 Ago 13]; 28:1152-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857948/pdf/JVIM-281152.pdf>
53. Su H, Lei C, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Front Immunol* [Internet]. 2017; [citado 2021 Ago 14]; 8:405. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00405/full>
54. Shimazui T, Nakada T, Tateishi Y, Oshima T, Aizumi T, Oda S. Association between serum levels of interleukin-6 on ICU admission and subsequent outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* [Internet]. 2019; [citado 2021 Ago 13]; 20:74. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397495/pdf/12882_2019_Article_1265.pdf
55. Gauer S, Sichler O, Obermuller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int* [Internet]. 2007; [citado 2021 Ago 13]; 72:1081-7. Disponível em: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S00852538%2815%2952796-8>
56. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2008 Jul; [citado 2021 Ago 13]; 15(3):222-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3287955/pdf/nihms-200858.pdf>
57. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zhao Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol* [Internet]. 2015; [citado 2021 Ago 13]; 28:7-16. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322238/pdf/40620_2014_Article_113.pdf
58. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Mar; [citado 2021 Ago 13]; 24(11):3265-8. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/24/11/3265/1942806>
59. Knäfl D, Müller M, Pajenda S, Genc Z, Hecking M, Wagner L. The urine biomarker panel [IGFBP7]x[TIMP-2] (NephroCheck® parameter) does not correlate with IGFBP7 and TIMP-2 gene expression in urinary sediment. *PloS One*. 2017;12(11):e0188316. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188316>
60. Emlet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2017 Feb; [citado 2021 Ago 13]; 312(2):F284-F96. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336590/?report=printable>
61. Oda K, Okada H, Suzuki A, Tomita H, Kobayashi R, Sumi K, et al. Factors enhancing serum syndecan-1 concentrations: a large-scale comprehensive medical examination. *J Clin Med* [Internet]. 2019; [citado 2021 Ago 09]; 8:1320. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780947/pdf/jcm-08-01320.pdf>
62. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2019; [citado 2019 Nov 17]; 23:16. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-018-2292-6>
63. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015; [citado 2019 Nov 17]; 80(3):389-402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574825/pdf/bcp0080-0389.pdf>
64. Qin L, Xue F, Yin F, Zhao J, Zhang K. Expression of syndecan-1, PKC and VEGF in rats with acute kidney injury and correlation between syndecan-1 and renal function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020; [citado 2021 Ago 13]; 24:12794-801. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/12794-12801.pdf>
65. Nga HS, Medeiros P, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D. Sepsis and AKI in clinical emergency room patients: the role of urinary NGAL. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015; [citado 2021 Feb 22]; 413751:1-8. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/413751.pdf>
66. Naunova-Timovska S, Cekovska S, Sahpazova E, Tasić V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of acute kidney injury in newborns. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2020 Mar; [citado 2021 Ago 18]; 59(1):55-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724275/>
67. Vilela EG, Pinheiro CS, Saturnino SF, Gomes CGO, Nascimento VC, Andrade MVM. Evaluation of the behavior of levels of Hmgb1 and Il6 as predictors of infection, acute kidney injury and mortality in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2018 Out/Dez; [citado 2019 Nov 17]; 55(4):338-42. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v55n4/1678-4219-ag-55-04-338.pdf>
68. Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, Thiessen-Philbrook HR, Zappitelli M, Devarajan P, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2015; [citado 2021 Ago 18]; 30(9):1519-27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537680/>
69. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2012 Mai; [citado 2021 Ago 18]; 27(5):851-60. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3315640/pdf/467_2011_Article_2072.pdf

70. Genc G, Ozkaya O, Avci B, Aygun C, Kucukoduk S. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. *Am J Perinatol* [Internet]. 2013; [citado 2019 Nov 17]; 30(3):245-52. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1323587>
71. Elnadya HG, Abdalmoneamc N, Shadya MMA, Hassanaina AI, Ibraheimc RAM, Raoufb HA. Urinary liver-type fatty acid-binding protein for early detection of acute kidney injury in neonatal sepsis. *Med Res J* [Internet]. 2014 Jun; [citado 2021 Ago 18]; 13(1):21-6. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/272573128_Urinary_liver-type_fatty_acid-binding_protein_for_early_detection_of_acute_kidney_injury_in_neonatal_sepsis
72. Chen J, Sun Y, Wang S, Dai X, Huang H, Bai Z, et al. The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Res* [Internet]. 2020; [citado 2021 Ago 18]; 87:1052-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0698-8.pdf>
73. Cavalcante CTMB, Branco KMC, Pinto Junior VC, Meneses GC, Neves FMO, Souza NMG, et al. Syndecan-1 improves severe acute kidney injury prediction after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016 Jul; [citado 2021 Ago 18]; 152(1):178-86.e2. Disponível em: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(16\)30102-7/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(16)30102-7/fulltext)
74. Uwaezuoke SN. Acute kidney injury in children: enhancing diagnosis with novel biomarkers. *J Acute Dis* [Internet]. 2016 Jul; [citado 2019 Nov 16]; 5(4):267-70. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221618916300579>