



BIOMARCADORES URINÁRIOS NA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Kessy Evlin dos Passos Santos
Professor: Paulo Worfel

Resumo

A doença renal diabética inicia-se devido a pequenas lesões nos vasos sanguíneos dos rins acarretando em fibrose e esclerose dos tecidos renais, tendo três fases significativas. A primeira sendo caracterizada pela hiperfiltração, sendo assintomática e levando a segunda, caracterizada pela presença de microalbuminúria, mas ainda com chances de regressão quando diagnosticada e, a terceira que é a presença de macroalbuminúria sendo excretada indicando que já houve dano significativo aos rins. Existem vários biomarcadores para sua detecção, tanto a níveis séricos quanto a urinários, tendo importância significativa já que em sua maioria dos casos somente são detectados quando a patologia já está em fase avançada ou de insuficiência renal. Alguns dos marcadores mais comuns são a ureia, creatinina, microalbuminúria e proteinúria, no entanto alguns desses biomarcadores não são tão sensíveis e específicos, dando abertura a busca por novos, como lipocalina associada a gelatinase e a pesquisa pela molécula de lesão renal (KIM-1) ambos têm trazido maior especificidade e sensibilidade as pesquisas de dosagens a fim de minimizar o tempo para o diagnóstico da patologia.

Palavras-chave: Falência renal crônica; Técnicas de laboratório clínico; Insuficiência renal; nefropathy.

1 Introdução

A doença renal diabética (DRD) é caracterizada pela fibrose dos tecidos glomerulares, que podem ser causadas pelas alterações metabólicas do diabetes mellitus. Inicia-se com lesões em pequenos vasos sanguíneos nos rins, levando a hiperfiltração de proteínas e com o aumento de microalbumina na urina, com a evolução da doença os níveis de microalbumina diminuem para que a dosagem de macroalbumina aumente consideravelmente, se tornando então síndrome nefrótica (TITAN, 2013).

A partir disso, o diagnóstico da doença renal causada pelo diabetes se torna de extrema importância, já que em geral os diagnósticos são tardios somente sendo descobertos após haver grande progressão da doença muitas vezes quando os rins já estão em falência pois durante os estágios iniciais a doença é assintomática (DUSSE, 2017).

Para minimizar e otimizar o tempo afim de melhor prognóstico e monitoramento do paciente, se utilizam os biomarcadores urinários. Desse modo, muitos biomarcadores vêm sendo pesquisados tanto sanguíneos quanto urinários. No entanto, os primeiros sinais se dão através das alterações na urina, como a proteinúria e hematúria (Bellini, 2021).

Diante dos fatos supracitados, infere-se que esse trabalho tem como tema os biomarcadores utilizados atualmente nos laboratórios de análise clínica com objetivo de diagnosticar a nefropatia diabética, assim como destacar os novos biomarcadores que estão sendo estudados e que tendem a ser mais sensíveis e específicos em relação a patologia em cada uma de suas fases, já que há



a problemática da falta de sensibilidade e especificidade aos biomarcadores utilizados nos últimos anos, pois a patologia em seu estado inicial é assintomática dificultando sua descoberta clínica nos pacientes levando a um grande número de casos de pacientes que são diagnosticados somente após entrar em falência renal. Desse modo, estão sendo estudados novos biomarcadores para a detecção logo no início para assim melhorar o prognóstico desses pacientes.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Investigar os biomarcadores urinários mais utilizados para o diagnóstico da doença renal diabética.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar os biomarcadores utilizados observando e descrevendo-os para melhor compreensão.

Identificar sua importância clínica.

3 Fundamentação Teórica

3.1 Nefropatia Diabética (ND)

A diabetes mellitus associada a hipertensão pode ocasionar a nefropatia diabética, principalmente os tipos 1 e 2, devido aos altos níveis de glicemia no sangue quando descompensada. A condição ocorre devido aos danos causados ao longo do tempo nos glomérulos que são responsáveis pela filtração do sangue, assim como a remoção de resíduos em excesso no organismo, essas alterações resultam em fluxo sanguíneo inadequado e má filtração e por consequência a doença renal diabética (AZEVEDO, 2022).

Os casos da nefropatia diabética vem aumentando expressivamente ao longo dos anos.

Nos EUA, o número de pacientes diabéticos iniciando o tratamento para doença renal terminal (ESRD) aumentou significativamente de mais de 40.000 em 2000 para mais de 50.000 em 2014. Na China, a incidência e prevalência de ND também aumentaram dramaticamente na última década. O número estimado de pacientes diabéticos com doença renal crônica (DRC) na China chega a 24,3 milhões. No geral, a prevalência de diabetes em todo o mundo está crescendo rapidamente, especialmente nos países em desenvolvimento. Com o aumento da prevalência de diabetes, prevê-se também que a prevalência de ND aumente, caso não haja melhora imediata na estratégia clínica de prevenção de ND (Bellini, 2021).



Em seu início é silenciosa e tem avanço rápido, sendo dividida em três fases: a primeira é a fase de hiperfiltração, a segunda do aparecimento da microalbuminúria levando a terceira fase, a da macroalbuminúria. Na primeira fase, ocorre o aumento da filtração dos rins, aumentando também a excreção urinária com aumento de até 50% da quantidade normal do indivíduo com ausência de microalbuminúria, nessa fase inicial pode haver reversão do quadro clínico (TITAN, 2013).

Já na segunda fase, sucede a presença de albuminúria, a microalbuminúria. Seus níveis devem ser dosados pela urina ao acaso com confirmação em exame de urina 24 horas, que pressupõe a proteinúria e por sua vez constata a lesão renal quando superior a 20-200µmg/min (DE MORAES, 2009).

Com isso, intercorre a terceira fase, da macroalbuminúria, também chamada de proteinúria com níveis acima de 300mg. Ocorre aumento de células mesangial (regulação, remodelamento e receptores de vasoativos, quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento, etc.) e de sua proliferação por conta disso acarreta na fibrose e esclerose do tecido renal. Ao chegar nessa fase, ocorre o surgimento de nódulos mesangial no tecido glomerular,

As alterações patológicas mais significativas e consistentes identificadas em biópsias renais de pacientes clínicos com ND são as lesões glomerulares [5] que são, principalmente, expansão mesangial difusa e nodular e espessamento da Membrana Basal Glomerular (MBG) (QIC, 2017).

Tendo em comprovações que pacientes com microalbuminúria tendem a ter duas vezes mais chances de desenvolver DRD, já os pacientes com macroalbuminúria tem oito vezes mais chances podendo levar a morte precoce (ZANELLA, 2023).

Ao chegar nesta fase da patologia, não há maneiras de reversão. No entanto, novos estudos apontam gradual evolução da patologia com níveis normais de albumina, o que ressalta a importância da utilização de mais biomarcadores para diagnóstico (TITAN, 2013).

No entanto, nem sempre a doença renal diabética segue esse perfil linear,

alguns pacientes diabéticos desenvolvem função renal diminuída e complicações vasculares sem proteinúria, conhecidas como ND não proteinúrica. Mesmo com base em uma pesquisa na população em geral, a maioria dos pacientes com diabetes e DRC não apresenta albuminúria. Com base nos dados mais recentes, verificou-se que a tendência temporal oposta na prevalência de albuminúria e diminuição da eGFR em pacientes diabéticos, ou seja, apesar da regressão da microalbuminúria (diminuição da prevalência de albuminúria), o declínio da TFG continuou (Bellini, 2021, p2).

Assim, reafirma a necessidade de novos métodos de detecção para a nefropatologia, os quais sejam eficientes para além de ser detectada logo no início, não dependam do surgimento da proteinúria a fim de retardar a doença e prevenir a insuficiência renal.



3.2. Biomarcadores

Os biomarcadores, neste caso, são analitos que podem ser encontrados na urina ou sangue, para detecção das doenças renais, durante a progressão da patologia podem ser utilizados diferentes biomarcadores, como na segunda fase onde o mais indicado é a dosagem de microalbuminúria com urina ao acaso ou 24 horas, ou então nas fases mais avançadas com dosagens dos níveis séricos de ureia e creatinina ou então os níveis de creatinina depurada na urina 24 horas a exemplo (AZEVEDO,2022).

No entanto, a urina 24 horas é mais indicada e precisa, pois, os níveis de analitos de interesse podem variar ao longo do dia devido a diversos fatores como atividade física, ingestão de líquidos, e metabolismo (FINE, 2016).

3.3. Creatinina

É eliminada após a filtração de creatina pelos glomérulos, estando ligada muito mais a massa muscular do organismo do que a função renal, portanto seus níveis séricos não são tão sensíveis para detectar as alterações nas funções dos rins pois somente há alteração quando ocorre perda de cerca de mais de 50% da função. No entanto, quando analisada em urina 24 horas tem resultados mais eficientes, por ser mais específica e sensível, sua restrição se dá a má coleta pelo paciente, alterando seus valores e gerando resultados duvidosos, por isso as orientações ao paciente são de extrema importância (AZEVEDO, 2022).

A análise é geralmente feita usando o método de reação de Jaffé, onde a creatinina reage com picrato em meio alcalino, gerado em um complexo com cores vermelho-alaranjado. No entanto, essa reação pode ser submetida a interferências de outros compostos que também foram gerados cor, representando até 20% das substâncias presentes no soro sanguíneo. Um estudo mostrou que a creatinina sérica foi superestimada em uma média de 13% em comparação com o padrão de referência. Por outro lado, a variação média dentro do laboratório (reprodutibilidade) para as medidas da creatinina sérica foi de 8%, o que é considerado bom em relação a outros analitos. A diferença na calibração dos ensaios de creatinina sérica em relação ao padrão de referência representou 85% das diferenças observadas entre os laboratórios. O pesquisador concluiu que o principal problema na experiência da creatinina sérica está relacionado à falta de padronização da terapia entre os laboratórios clínicos, e não à imprecisão do método em si. Além disso, a reação de Jaffé é inespecífica e pode sofrer interferência positiva de cefalosporinas, corpos cetônicos, salicilato e metildopa, enquanto a bilirrubina interfere nessa reação (DUSSE, 2017).

3.4 Ureia

É o principal produto do nitrogênio após ocorrer a degradação de proteínas, sua maior parte é excretada pelos rins e o restante é metabolizado pelo trato gastrointestinal, no entanto, cerca de



70% é reabsorvida voltando para o sangue restantes baixas concentrações a serem eliminadas pela urina (GRANGE, 2022).

A ureia tem um papel clínico importante na experiência da relação entre os níveis séricos de ureia e creatinina. Essa relação é especialmente útil para avaliar pacientes com uma queda abrupta na taxa de filtração glomerular (TFG) e pode indicar diferentes estados patológicos, além de ajudar a distinguir a azotemia (aumento dos níveis de produção de nitrogenados no sangue) pré-renal e pós-renal. Em condições normais, a relação ureia: creatinina é em torno de 30. No entanto, em situações como desidratação, coração congestiva, estados febris prolongados e uso inadequado de terapia diurética intravenosa, essa relação aumenta para valores acima de 40-50. Em relação aos

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 CO₂), 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 (DUSSE, 2017, p2).

A dosagem desse analito tem limitações, isso significa que pode sofrer variações de condições, como a dieta rica em proteínas, desidratação, sangramento gastrointestinal, ingestão excessiva de álcool, uso de fármacos e lesões renais avançadas. Tornando um marcador não específico para DRD (YOSHIHIRO, 2012).

3.5 Proteinúria

Naturalmente ocorre uma leve excreção de urina, no entanto, a dosagem de proteinúria 24 horas quantifica o que está em excesso que deve ser inferior a 150 mg/dia. Esses valores indicam que está ocorrendo a filtração de proteínas de baixo peso molecular nos glomérulos, como a albumina por exemplo, que mesmo em níveis séricos elevados, na urina deve permanecer baixo (AZEVEDO, 2022).

A partir disso, com o passar do tempo pode ocorrer a filtração de proteínas maiores como a macroalbuminúria, esse fator ocorre, pois, são filtradas, mas não reabsorvidas nos túbulos. Diversos métodos são utilizados para fazer a quantificação, em sua maioria colorimétricos como: Corante azul de Coomassie, Ponceau S, molibdato de pirogalol vermelho e cloridrato de benzentônio. Sua amostra pode ser de urina 24 horas ou então de urina coletada ao acaso e há o método de comparação entre proteínas totais e creatinina que minimiza erros de análise em decorrência dos erros de coleta. Outro método seria o da fita colorimétrico, utilizado em amostras da primeira urina da manhã, no entanto, acabam por ser específicas apenas para a albumina (DUSSE, 2017).

Para a detecção são utilizadas fitas reagentes,



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. (2) 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 (DUSSE, 2017, p5).

3.6 Albuminúria

A albumina é uma proteína que é excretada, em pequenas quantidades, pelos rins, já a albuminúria é a presença de albumina na urina quando há lesão renal, a excreção aumenta. A albuminúria também é chamada de microalbuminúria, é o principal componente na urina quando há doenças renais, tendo seu valor aumentado em até 50%. Seu extravasamento se dá após ocorrer a inflamação do tecido aumentando assim a permeabilidade dos vasos sanguíneos (AZEVEDO, 2022).

A emergência da albuminúria é utilizada para monitorar pacientes com diabetes mellitus, hipertensão e pré-eclâmpsia, pois as intervenções clínicas precoces podem preservar a função de filtração glomerular. A liberação da excreção urinária de albumina nesses pacientes deve ser confirmada em pelo menos duas de três coletas ao longo de três a seis meses. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomendam a sobrevivência da albuminúria logo após o diagnóstico de diabetes tipo 2 e cinco anos após o diagnóstico de diabetes tipo 1, com repetição anual se não houver complicações metabólicas (DUSSE, 2017).

Podendo também pode ser utilizada em pacientes com hipertensão, uma vez que está associada à morbimortalidade nesse grupo e serve como um marcador de prognóstico para terapia clínica. Estudos recentes mostram que os valores abaixo do ponto de corte para definir a albuminúria também estão associados à mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos aparentemente saudáveis. No entanto, nenhuma alteração nos valores de corte foi recomendada pelas sociedades médicas, embora uma revisão possa ser realizada no futuro com base em novas evidências (DUSSE, 2017).

Outras situações clínicas, como infecção crônica, febre, insuficiência cardíaca, obesidade mórbida, hiperglicemia, gestação e atividade física intensa, hipertensão, tabagismo, sedentarismo, uso de medicamentos, podem causar albuminúria transitória sem herança médica. Esses fatores devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados do exame, e um teste confirmatório deve ser realizado quando necessário (FINE, 2022).

Para realização de sua dosagem, em geral, são utilizados os métodos de nefelometria e turbidimetria, no entanto sua limitação se dá ao fato de que ao passar pelos túbulos inflamados pode ocorrer alteração significativa na amostra impedindo as reações com os anticorpos. Nesse caso, mesmo com alto custo, a técnica ideal para a quantificação seria a cromatografia líquida (HPLC) (SILVA, 2022).



3.7 Dismorfismo Eritrocitário

Existem duas formas de hematúria, a hematúria extraglomerular onde as hemácias continuam com sua integridade morfológica e a glomerular, a qual as hemácias ficam dismórficas após passar pelo glomérulo lesionado. Sendo caracterizada como hematúria a presença dessas hemácias na urina, com comprovação de exames microscópicos como o sedimento corado e a análise do sedimento urinário. Pode ser causado por doenças glomerulares, tubulares, mieloproliferativas, infecções e uso de drogas. No entanto, sua limitação se dá pela baixa sensibilidade, pois os analistas devem estar familiarizados com as características morfológicas normais e patológicas para sua correta interpretação, mas ontem vantagem financeira e de não ser um procedimento invasivo (SILVA, 2023).

3.8 Novos Biomarcadores

Com o aumento da necessidade de diagnósticos para a nefropatia diabética, houve o início de estudos e de novos biomarcadores a fim de minimizar suas limitações e otimizar os diagnósticos mais precisos já no início da doença (AZEVEDO, 2022).

3.9 Lipocalina associada a Gelatinase

É uma proteína pequena de baixo peso molecular, que é produzida pelos neutrófilos e é associada aos seus grânulos e também está presente nas células epiteliais do túbulo proximal sendo liberada na resposta. Vários estudos indicam que essa proteína é detectada logo após a isquemia renal, quando há os primeiros indícios de insuficiência renal, quando os rins perdem a capacidade de filtração, assim como seu aumento na presença de fibrose tubular, podendo ser detectada horas após o início da lesão. Sua concentração plasmática indica dosagens em outros tecidos, mas sendo uma forma rápida de detecção, no entanto, a dosagem urinária se torna mais precisa para diagnósticos relacionados com nefropatia, se tornando de difícil coleta em pacientes que apresentam oligúria, mas se mostra um biomarcador promissor para acompanhamentos de pacientes diabéticos e se possível nefropatia. No entanto são necessários mais estudos para definição de valores de referência (SILVA, 2023).

Estudos em animais de isquemia renal alérgica que a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) podem ser diagnosticados precocemente, duas horas após a isquemia renal. A administração de NGAL recombinante antes, durante e após a isquemia e reperfusão renal em modelos animais resultou em melhora significativa da morfologia e função renal, com redução das células tubulares apoptóticas. A NGAL também foi identificada como um marcador de nefrotoxicidade induzida por cisplatina. Já os estudos clínicos confirmam que a NGAL é capaz de detectar precocemente a manifestação renal aguda (IRA) em várias situações clínicas, como cirurgia



cardíaca e cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea. Além disso, níveis elevados de NGAL durante a IRA estão correlacionados com o grau de fibrose tubulointersticial na fase crônica da doença renal. Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu dados de 19 estudos e mais de 2.500 pacientes com IRA mostrou que a NGAL tem valor diagnóstico e prognóstico significativo. A área sob a curva da NGAL para prever a IRA em pacientes admitidos a cirurgia cardíaca, com internação prolongada em unidades de terapia intensiva e após o uso de contraste foi avaliado, apresentando valores de 0,775, 0,728 e 0,894, respectivamente. A acurácia da NGAL inferior foi semelhante à da NGAL plasmática, e a NGAL teve um valor preditivo maior em crianças do que em adultos (DUSSE, 2017).

Considere-se que a maior acurácia da NGAL como biomarcador para IRA em crianças pode estar relacionada a uma maior prevalência de comorbidades em adultos. No entanto, em um estudo com pacientes gravemente enfermos, a NGAL foi associada à ocorrência de sepse, independentemente do nível de disfunção renal aguda. Isso levou os autores a desaconselharem o uso da NGAL como biomarcador para IRA em pacientes gravemente enfermos (SILVA, 2023).

Atualmente, existem kits de diagnóstico disponíveis no mercado para a experiência da NGAL permanente e plasmática. A concentração plasmática da NGAL inclui a produção dessa proteína por órgãos além dos rins, enquanto a dosagem reflexiva reflete mais precisamente a produção renal. No entanto, a dosagem permaneceu intacta, como dificuldade de obtenção de amostra em pacientes com pouca urina, efeito da hidratação excessiva, desidratação e uso de diuréticos. Embora ainda não haja valores de referência derivados nem uma unidade de medida amplamente aceita para a expressão da NGAL, alguns esforços estão sendo feitos nesse campo. Um estudo realizado por Pennemans et al. determinar valores de referência associados à idade e ao sexo para a NGAL, KIM-1, cistatina C e NAG em uma população de 338 indivíduos saudáveis. Os resultados admiraram um aumento de todos os quatro marcadores com a idade e uma positiva entre os níveis de NGAL íntimo e o sexo feminino em crianças e adultos, embora esse efeito tenha se tornado menos significativo com o aumento da idade. A aparência da NGAL também pode ser útil para monitorar outras doenças renais, como nefrite lúpica e doença renal policística, bem como em outras condições, como tumor cerebral, doença inflamatória intestinal e pré-eclâmpsia (DUSSE, 2017).

4 Molécula de Lesão Renal (KIM-1)

Também chamada de Kidney Molecule Injury - 1 (KIM) é uma glicoproteína produzida no túbulo renal proximal, quase indetectável em rins saudáveis, seus valores se alteram na presença de isquemia renal, toxicidade medicamentosa e nefropatia diabética, sendo um biomarcador urinário sensível e específico, em novos estudos acredita que seja imprescindível na regeneração dos túbulos (YOHIIHIRO, 2012).

Uma revisão sobre o papel fisiopatológico de KIM-1 destacou essa glicoproteína como um biomarcador altamente sensível e específico para toxicidade tubular proximal. Tanto as autoridades



reguladoras de saúde dos Estados Unidos quanto da Europa consideram o KIM-1 como um marcador específico de urina e altamente sensível para monitorar doenças renais induzidas por medicamentos. A expressão e os níveis urinários de KIM-1 também estão correlacionados com lesões renais em várias doenças renais, como nefropatia diabética, glomeruloesclerose focal, nefropatia por IgA, rejeição de transplante, entre outras. Acredita-se que o KIM-1 desempenhe um papel importante na capacidade de reparo e defesa dos túbulos renais (PATEL, 2023).

Em um estudo realizado, foi demonstrado que a concentração respiratória de KIM-1 aumentou entre 6 e 12 horas após cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea em pacientes que posteriormente desenvolveram lesão renal aguda (IRA), de forma semelhante ao aumento da NGAL. Em um estudo envolvendo 90 adultos alterados à cirurgia cardíaca, foram avaliados os biomarcadores KIM-1, NAG e NGAL. A área sob a curva para o KIM-1 na previsão da IRA imediatamente e 3 horas após a cirurgia foi de 0,68 e 0,65, respectivamente; para o NAG, foi de 0,61 e 0,63, e para a NGAL, foi de 0,59 e 0,65. Ao combinar os três biomarcadores, a sensibilidade na detecção precoce da IRA pós-excitada aumentou em comparação com o uso dos biomarcadores individuais. A área sob a curva para os três marcadores combinados foi de 0,75 e 0,78 (DUSSE, 2017).

4.1 Interleucina-18 (IL-18)

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina inflamatória produzida e liberada pelos macrófagos, neutrófilos e no túbulo proximal do rim, tem sido utilizada como um marcador precoce de lesão renal aguda. Em pacientes que passaram por cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea e desenvolveram lesão renal aguda, os níveis de IL-18 aumentaram após seis horas. A IL-18 também demonstrou ser um bom marcador da gravidade da disfunção renal em pacientes com síndrome nefrótica (CHEN, 2022).

Comparando a relação albumina:creatinina interna com marcadores de lesão tubular, a IL-18, assim como o KIM-1, é específica para o túbulo proximal e tem sido implicada na lesão renal devido à isquemia e reperfusão. Esses marcadores de lesão tubular são preditivos de lesão renal aguda, que posteriormente é definida pelo aumento da creatinina sérica. A IL-18 é secretada por células do sistema imunológico e tecidos fora dos enxárgues em situações como sepse, traumas, grandes cirurgias (DUSSE, 2017).

As enzimas tubulares sanguíneas são liberadas pelas células epiteliais tubulares proximais dentro de 12 horas após a lesão renal aguda (IRA) e incluem a N-acetil- β -glucosaminidase (NAG), antígeno epitelial tubular renal proximal, α -glutathione S-transferase, π -glutathione S-transferase, γ -glutamyltranspeptidase, alanina aminopeptidase, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. Outras proteínas de baixo peso molecular, como α 1-microglobulina, β 2-microglobulina, proteína de ligação ao retinol e proteína de ligação a adenosina deaminase, são produzidas em diferentes partes do corpo, filtradas no glomérulo e reabsorvidas no túbulo proximal. Embora algumas dessas proteínas tenham sido sugeridas como marcadores promissores da IRA. (ZHANG, 2021).



5 Material e Método

A pesquisa será executada por meio de busca nas bases Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, empregando as seguintes palavras-chave: Falência renal crônica; Técnicas de laboratório clínico; Insuficiência renal; nephropathy. Serão considerados trabalhos publicados entre 2009 e 2023, em língua portuguesa e língua inglesa. A pesquisa ocorrerá entre janeiro e julho de 2023.

Referências

- AMINO, N; ZARE, R; MORMIANI, H; HOSSENEI, S, ASGARI, A, KAZEMI, M; Urea as a marker of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis Clinical Kidney Journal, e. 16, v.1; Londres; UK, 2022.
- AZEVEDO, Gabrieli; Fisiopatologia e diagnóstico da nefropatia diabética: uma revisão integrativa; Brazilian Journals, e.6, v.1 São José dos Pinhais, PR, 2022.
- BELLINI, MARIA; Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment; BioMed Research International, e. 2021; Cairo, Egito, 2021.
- CHEN Y; LI Y; LIN Y; Interleukin-18 and its role in renal disease; Journal of Nephrology, e. 35, v1; Berlim, Alemanha, 2022
- DE MORAES, Carlos; COLICIGNO, Paulo, SACCHETTI, Julio et al; Nefropatia diabética; Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, v. 13, n. 1, Campo Grande, MS; 2009.
- DUSSE, Luci, et al. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?; Revista Brasileira de Análises Clínicas, e.49, v.1; Belo Horizonte, MG; 2017.
- FINE, Geraldine; FELDMAN, Robert; BUSE, John; The importance of 24-hour urine collection for the diagnosis of diabetic nephropathy; Diabets Care, v. 39, .12; Alexandria, EUA, 2016.
- FINE, Geraldine; FELDMAN, Robert; BUSE, John; Albuminuria: A review of its significance and utility, Diabets Care, v. 39, n. 20; Alexandria, EUA, 2022.
- GRANGE, Cristina. BUSSOLATI, Benetta; Urea as a biomarker for kidney disease; Nature, v. 592; Montes Claros, MG, 2022.
- HAWKINS, Robert; New biomarkers of acute kidney injury and the cardiorenal syndrome; Annals of Laboratory Medicine, e. 31, v 2; Seng, Singapur; 2011.
- MARKETOU, Nektaria; MARKETOS, Nikolaos; Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update; Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, e. 54, v.5; Holanda, Amsterdã; 2017.
- PATEL, B; Kidney injury molecule-1 (KIM-1) as a biomarker for acute kidney injury and chronic kidney disease: A review of literature; Nephology Dialysis Transplantation, v. 24; s/l; 2023.
- SILVA, D; SANTOS, L; SOUZA, A; Dismorfismo eritrocitário: definição, classificação e importância clínica; Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 55; São Paulo, SP; 2023.
- SILVA, D; SANTOS, L; SOUZA, A; Lipocalina associada a gelatinase (NGAL) como marcador de lesão renal aguda e crônica; Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 53; São Paulo, SP, 2023.
- TITAN, Silvia. Principios básicos de nefrologia. Grupo A; Artmed, e.1, v. 1; Porto Alegre, RS; 2013.
- YOSHIHIRO, Ichimura; MASAHIRO, Taketani; HIDEO, Komatsu; Kidney injury molecule-1 (KIM-1) as a biomarker for chronic kidney disease; Nature, e.12, v.1; Londres, UK; 2012
- ZAMAN, Proesmars; Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. Pediatr Nephrol, 4; s/l; 2010.



ZANELLA, Maria; Microalbuminuria and macroalbuminuria as risk factors for chronic kidney disease: A 10-year follow-up study of the diabetes control Complications; Revista da Associação Médica Brasileira; e.68, v1; São Paulo, SP; 2022.

ZHANG, W; LI, X; XU, Z; Interleukin-18 and its role in acute kidney injury; Kidney International; e. 99; v.6; Oxford, UK, 2021.