

## **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NEFROTÓXICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: O VALOR DOS BIOMARCADORES RENAIIS NA PRÁTICA CLÍNICA**

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NEFROTÓXICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: O VALOR DOS BIOMARCADORES RENAIIS NA PRÁTICA CLÍNICA

**Efranci Ribeiro**

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo  
efranciribeiro01@gmail.com

**Glaucimeire Rocha Carvalho**

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo  
glauci\_meire21@hotmail.com

**Carmem Luiza Sartório**

Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo  
carmemsartorio@gmail.com

**Thiago de Melo Costa Pereira**

Professor orientador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo, pereiratmc@gmail.com

### **RESUMO**

Embora os anti-inflamatórios (AINES) sejam amplamente utilizados para aliviar a dor e a inflamação, seu uso prolongado pode comprometer a função renal. A proposta desse estudo é inicialmente realizar uma análise detalhada dos efeitos nefrotóxicos dos AINES e destacar a importância dos biomarcadores renais na avaliação desses efeitos. Inicialmente, serão abordados os mecanismos de ação dos AINES e como eles podem afetar a função renal. Diante da inibição da síntese de prostaglandinas de forma dose-dependente, pode haver um prejuízo da vasodilatação das arteríolas renais, culminando

com isquemia e maior produção de radicais livres -comprometendo o seu fluxo sanguíneo. Além da abordagem farmacológica, serão discutidos os biomarcadores convencionais utilizados na avaliação da função renal, como a creatinina, ureia e a estimada taxa de filtração glomerular, que apesar de muito utilizados, apresentam algumas limitações de interpretação. Dessa forma, torna-se fundamental a busca por novos biomarcadores renais que possam auxiliar na detecção precoce do comprometimento renal. Entre os não convencionais, atualmente destacam-se cistatina C, Molécula de lesão renal (KIM-1), interleucina-18, Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (N-GAL), N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), Dimetilarginina simétrica (SDMA), Dickkopf (DKK3) bem como a acessível técnica de enzimúria (ainda pouco explorada na área clínica). Esta última merece uma abordagem mais pormenorizada diante do seu potencial de exequibilidade e baixo custo para os serviços de saúde. Em conclusão, este estudo ressalta a importância de uma abordagem abrangente na avaliação dos efeitos nefrotóxicos dos anti-inflamatórios. A monitorização através desses biomarcadores pode auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas e na implementação de medidas preventivas para minimizar o impacto nefrotóxico dos anti-inflamatórios.

**Palavras-chave:** Doença renal; Nefropatia; biomarcadores.

## **Abstract**

Although anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to relieve pain and inflammation, their prolonged use can compromise kidney function. The purpose of this study is initially to carry out a detailed analysis of the nephrotoxic effects of NSAIDs and to highlight the importance of renal biomarkers in the evaluation of these effects. Initially, the mechanisms of action of NSAIDs and how they can affect renal function will be addressed. Given the inhibition of prostaglandin synthesis in a dose-dependent manner, there may be an impairment of vasodilation of renal arterioles, culminating in ischemia and greater production of free radicals - compromising their blood flow. In addition to the pharmacological approach, conventional biomarkers used in the evaluation of renal function will be discussed, such as creatinine, urea and the estimated glomerular filtration rate, which, despite being widely used, have some interpretation limitations. Thus, it is essential to search for new renal biomarkers that can help in the early detection of renal impairment. Among the non-conventional ones, currently Cystatin C, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 (IL-18), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), symmetric dimethylarginine (SDMA), Dickkopf (DKK3) as well as the accessible enzymuria technique (still little explored in the clinical area) stand out. The latter deserves a more detailed approach given its potential feasibility and low cost for health services. In conclusion, this study underscores the importance of a comprehensive approach to assessing the nephrotoxic effects of anti-inflammatory drugs. Monitoring through these biomarkers can help health professionals in making clinical decisions and implementing preventive measures to minimize the nephrotoxic impact of anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** Kidney disease; Nephropathy; biomarkers.

## 1. INTRODUÇÃO

A polifarmácia no Brasil está diretamente atrelada ao uso de anti-inflamatórios (AINES). Os AINES pertencem ao grupo de fármacos mais amplamente utilizados na prática médica, sendo os fármacos mais comercializados tanto no mundo, inclusive no Brasil, ocupando o nono lugar no ranking mundial de comercialização de AINES (DA SILVA et al., 2019). Cerca de 30 milhões de pessoas fazem uso de algum tipo de AINE, sendo que 40% dessas pessoas são idosas. Diante da tendência da maior longevidade populacional, o aumento do consumo dessa classe tem sido cada vez mais expressivo (ELY et al., 2015; LUCAS et al., 2019).

Os AINES estão associados a 30% de internações hospitalares por reações adversas a medicamentos evitáveis como gastropatias, problemas cardiovasculares e nefropatia (BINDU et al., 2020). Apesar disso, possuem um amplo espectro de indicações terapêuticas fundamentais. Além da importante função anti-inflamatória em complicações agudas e crônicas, os AINES são ferramentas importantes para o tratamento da dor pós-operatória leve. Na dor moderada a intensa, podem ser usados em combinação com outros fármacos (como opioides), como por exemplo, para reduzir a dose analgésica e a incidência de efeitos colaterais desses compostos (KUMMER & COELHO, 2002; BARROS et al., 2019; CLAVÉ et al., 2019; LUCAS et al., 2019; SILVA et al., 2020). Portanto, cabe nessa revisão apresentar uma visão abrangente da suscetibilidade de nefropatia a uma classe de fármacos que precisa ter um consumo mais racional para evitar complicações.

Apesar de ser uma prática comum para alívio de tantos tipos de dores (agudas ou crônicas), o consumo de AINES deve ser bem avaliado antes de ser prescrito, já que possuem inúmeros efeitos adversos no organismo (ex: gastropatias, nefropatias, aumento da pressão arterial) e diversas possibilidades de interações medicamentosas (CLAVÉ et al., 2019; LUCAS et al., 2019; AMATRUDA et al., 2021; BINDU et al., 2020). Neste estudo, focaremos no impacto dos possíveis prejuízos renais associados aos AINES bem como em estratégias de detecção através de biomarcadores convencionais e não convencionais.

Os biomarcadores são substâncias mensuráveis que refletem processos biológicos específicos e que podem fornecer informações valiosas sobre o estado de saúde de um indivíduo. No contexto dos AINES e da função renal, os biomarcadores renais

desempenham um papel fundamental na detecção precoce de danos renais, na monitorização da função renal e na avaliação dos efeitos nefrotóxicos desses medicamentos (HOSOHATA, 2021). Tradicionalmente, a avaliação da função renal tem sido baseada em biomarcadores convencionais, como a creatinina, ureia e a taxa de filtração glomerular. No entanto, esses biomarcadores possuem limitações, como a falta de sensibilidade para detectar lesões renais em estágios iniciais. Portanto, a busca por biomarcadores renais mais sensíveis e específicos se tornou uma área de intensa pesquisa. Nesse contexto, biomarcadores renais não convencionais têm surgido como promissores na detecção precoce de danos renais causados pelos antiinflamatórios. Esses biomarcadores incluem moléculas como a cistatina C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) e liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), entre outros, que podem ser detectados no sangue e na urina (HOSOHATA, 2021; AMATRUDA *et al.*, 2021).

Este artigo tem como objetivo realizar um estudo detalhado sobre os efeitos nefrotóxicos dos antiinflamatórios na função renal, destacando a importância dos biomarcadores renais, tanto convencionais quanto não convencionais, na avaliação desses efeitos. Ao compreendermos melhor os impactos dos antiinflamatórios nos rins e o papel dos biomarcadores renais, poderemos desenvolver estratégias mais eficazes de monitorização e prevenção, visando à preservação da saúde renal dos pacientes

## **2. Anti-inflamatórios não esteroidais e seus alvos moleculares**

### **2.1 Breve Histórico**

Desde a antiguidade, a humanidade vem buscando meios de melhorar e controlar a dor e a inflamação. Há relatos de que os assírios faziam uso do extrato da folha de salgueiro para aliviar os sintomas de dores. Hipócrates recomendava o uso do extrato da casca de salgueiro para alívio da dor e da inflamação. No ano de 1829, Leraux isolou a salicilina, um glicosídeo presente na casca do salgueiro que continha o princípio ativo, comprovando assim seu efeito antipirético (VANE & BOTTING, 1998; OSCANOA-ESPINOZA, 2014).

Felix Hoffman, um jovem químico que trabalhava para a Bayer consultou a literatura química e descobriu a síntese de ácido acetilsalicílico. Em agosto de 1897, Felix pediu ao seu pai para experimentar (pois possuía reumatismo e fazia o uso constante de

salicilato de sódio). Em 1899, o diretor de pesquisa da Bayer, Dr. Heinrich Dreser, reconheceu que tinha um importante nova droga em suas mãos e a introduziu ao mercado sob a marca registrada da Aspirina (VANE & BOTTING, 1998; SNEADER, 2000).

Por volta de 1900, as principais ações terapêuticas da aspirina (e o próprio salicilato de sódio) foram reconhecidos como sendo antipirético, anti-inflamatório e analgésico, embora seu mecanismo de ação tenha sido elucidado apenas na década de 1970 pelo farmacologista John Vane e colaboradores. Eles demonstraram que a ação anti-inflamatória da aspirina estava relacionada à capacidade dessa substância em inibir a produção de prostaglandinas (PGs), com provável competitividade ao sítio ativo da enzima cicloxigenase (COX). Em 1976 descobriu-se que o mecanismo do ácido acetilsalicílico é a inibição da produção de prostaglandinas através do bloqueio da enzima COX, na qual esta descoberta crucial o levou a ganhar o Prêmio Nobel de Medicina em 1982. Juntamente com um pesquisador brasileiro, Dr. Sérgio Ferreira, levantou-se a hipótese de que haveria isoformas destas substâncias, sendo identificadas posteriormente em 1991 como COX-1 e COX-2 (VANE & BOTTING, 1998; CHANDRASEKHARAN et al., 2002; MENDES et al., 2012; OSCANOVA-ESPINOZA, 2014). Em meio a este tempo, vários outros representantes de AINES foram obtidos para tratar a inflamação tais como indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno (VANE & BOTTING, 1998; SNEADER, 2000). Após a identificação mais clara das isoformas, outros AINES foram sintetizados com a proposta intencional de inibir de forma mais seletiva a COX-2 com o intuito de minimizar alguns efeitos adversos como as gastropatias. Entre eles, estão a nimesulida, meloxicam, piroxicam, celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe e o lumiracoxibe (da SILVA, 2006; KIRKBY et al., 2016).

## **2.2 Mecanismo de ação dos AINES**

Tendo em vista que as PGs são importantes mediadores relacionados ao processo alérgico e inflamatório, o principal mecanismo de ação dos AINES é a inibição da cicloxigenase (COX), reduzindo, assim, a conversão do ácido araquidônico em PGs. A eficácia e os diferentes efeitos biológicos das diferentes classes de fármacos são o resultado da seletividade de cada fármaco em relação às duas isoformas mais conhecidas da COX (KUMMER & COELHO, 2002; HILÁRIO et al., 2006; CLAVÉ et al., 2019; LUCAS et al., 2019; BAKER & PERAZELLA, 2020; BINDU et al., 2020) as quais

serão apresentadas com mais detalhes a seguir.

A COX-1 é considerada uma enzima fisiologicamente constitutiva, ou seja, constante na maioria dos tecidos saudáveis. Essa isoforma está relacionada principalmente à produção de prostaglandinas e presente em grande parte de células, exercendo a função de auxiliar na integridade da mucosa gastrointestinal, agregação plaquetária, homeostasia, respostas autoimunes, controle do fluxo sanguíneo renal, funções pulmonares e do sistema nervoso central, reprodutivas e cardiovasculares. Durante a inflamação, a atividade desta isoforma não parece mudar ou a expressão aumenta ligeiramente em 2 a 4 vezes. (VANE & BOTTING, 1998; KUMMER & COELHO, 2002; MORO et al., 2017; LUCAS et al., 2019; BAKER & PERAZELLA, 2020).

Em contrapartida, a COX-2 originalmente foi designada como uma enzima induzível, estando presente principalmente em locais de inflamação e em certos tecidos (cérebro, intestino, rim, testículo, tireoide e pâncreas) sendo expressa principalmente por células envolvidas no processo inflamatório, macrófagos e monócitos, aumentando sua expressão em cerca de 20 vezes ou mais. Entretanto, recentemente, também foi encontrada em amostras de placas ateroscleróticas coronárias e carotídeas, o que pode indicar que a enzima está envolvida no processo inflamatório da aterosclerose. Além disso, a COX-2 encontra-se expressa em células vasculares endoteliais normais, as quais secretam prostaciclina em resposta ao estresse de cisalhamento. Uma vez bloqueada, pode inibir a síntese de prostaciclina constitutivas, comprometendo o fluxo sanguíneo renal e também a filtração glomerular (VANE & BOTTING, 1998; KUMMER & COELHO, 2002; MORO et al., 2017).

Atualmente a COX-2 tem sido considerada uma enzima de caráter constitutivo em alguns tecidos, como por exemplo no rim, sendo responsáveis pela formação de prostanoídes que mantêm a homeostase em diferentes órgãos e sistemas do corpo (MORO et al., 2017). Sua expressão no córtex renal foi identificada na mácula densa e no córtex renal de camundongos, ratos, coelhos e cães (HARRIS, 2006). Em estudos recentes utilizando tecidos de humanos com idade superior a 60 anos de idade, detectaram a presença da COX-2 na mácula densa e relataram o aumento de COX-2 nesse mesmo local em pacientes com síndrome de Bartter (pacientes com prejuízo grave nos túbulos renais) e insuficiência cardíaca (HARRIS, 2006; KIRKBY et al., 2016; KIRKBY et al., 2018; BAKER & PERAZELLA, 2020).

O aumento de COX-2 na mácula densa observada em humanos idosos poderia ter sido resultante da diminuição da produção de renina basal associada ao

envelhecimento (HARRIS, 2006). No rim humano, a expressão de COX-2 também foi observada em podócitos glomerulares e alça de Henle. Há ainda locais de sobreposição de COX-1 e COX-2 nas células endoteliais do músculo liso arteriolar aferente e eferente, nas células intersticiais medulares e células endoteliais e musculares lisas das artérias e veias renais (HARRIS, 2006; BAKER & PERAZELLA, 2020).

Convém salientar através de estudos de fase 4 (pós comercialização) um dos ensaios clínicos randomizados mostrou que aproximadamente 1-2% de pacientes por ano foram afetados por problemas cardíacos em um período de um ano, levando o fármaco rofecoxibe a ser retirado do mercado no ano de 2004 e posteriormente em 2005 o valdecoxibe. Acredita-se que em apenas cinco anos após o rofecoxibe ter sido comercializado nos Estados Unidos, mais de 26 mil pessoas morreram por influência desse fármaco (MENDES et al., 2012). Por conta desses eventos, desde 2008 no Brasil os “coxibs” são fármacos dispensados apenas com retenção de receita médica de controle especial (C1).

Embora não seja o foco do nosso trabalho, convém citar outra isoforma, a COX-3. Foi descoberta por uma equipe de pesquisa de Daniel Simmons que caracterizou e clonou essa enzima de cérebro de cão que, diferentemente da COX-1 e COX-2, era sensível à inibição com paracetamol (acetaminofeno). A COX-3 é considerada uma variante do splicing alternativo da COX-1, sendo derivada do mesmo gene. Sua importância está nas ações farmacológicas do paracetamol e outras drogas com ações analgésicas e antipiréticas que inibem fracamente as COX-1 e 2, mas que agem facilmente no sistema nervoso central. AINES como diclofenaco ou ibuprofeno são considerados inibidores potentes de COX-3 expressos em células em cultura. Os mecanismos de ações analgésicas e hipotérmicas do paracetamol também foram investigados e comprovou-se a inibição de COX-3 cerebral (CHANDRASEKHARAN et al., 2002; BOTTING & AYOUB, 2005). Devido a esse possível efeito seletivo do paracetamol, os impactos desse analgésico na função renal em doses terapêuticas tornam-se pouco importantes, justificando assim nossa investigação apenas para os AINES que inibem COX-1 e/ou 2.

### **2.3 Um retrato do consumo de AINES no Brasil**

Internacionalmente, muitos estudos têm evidenciado que mulheres e idosos na determinação do uso de AINES e, os estudos têm demonstrado que os AINES são mais

comumente utilizados por mulheres, embora a idade não seja um forte indicador de seu uso. Além disso, fatores como hábitos de vida e morbidade específica (principalmente morbidade relacionada à dor) também são discutidos como possíveis determinantes do uso desses medicamentos (LUZ et al., 2006; LIMA et al.; 2016; de SOUZA et al.; 2017; SILVA et al.; 2019; SAES-SILVA et al., 2020).

Acompanhando o cenário mundial, alguns estudos realizados no Brasil também evidenciam que as mulheres utilizam mais AINES do que os homens. (SILVA & LOURENÇO, 2014; SILVA et al., 2019). Nos Estados Unidos, na década de 90, mais de 70 milhões de prescrições de AINES eram liberadas anualmente e mais de 30 bilhões de comprimidos sem receita são vendidos de forma indiscriminada (WOLFE et al,1999). No Brasil, não tem sido diferente: diversos estudos sobre o uso de medicamentos apontam os AINES como os mais adquiridos pela população, sendo sua venda na maioria das vezes sem prescrição médica (SILVA et al, 2019).

É de suma importância ressaltar que, por não serem medicamentos controlados (Medicamentos Isentos de Prescrição – MIP), a facilidade de acesso a alguns anti-inflamatórios, torna a automedicação cada vez mais frequente. Segundo pesquisas, verifica-se que pelo menos 35% dos medicamentos comercializados no Brasil sejam atribuídos à automedicação. Por sua vez, devido a uma série de fatores, isso pode representar um risco para a saúde do usuário, incluindo: o risco de interações medicamentosas, efeitos adversos, indicações terapêuticas e negligência a saúde. Os anti-inflamatórios são um dos mais diversos fármacos disponíveis no Brasil, principalmente devido à demanda de analgésicos contínuos para pacientes com dor crônica e, ao mesmo tempo, pela restrição de acesso aos antibacterianos (impelindo o paciente a adquirir um produto que o alivie da dor e inflamação). Constituem um grupo de moléculas que apesar de heterogêneas, possuem mecanismo de ação semelhantes (LUZ et al., 2006; SOUZA et al., 2017; de BARROS et al., 2019; SILVA et al, 2019).

No Brasil, existem cerca de 66 diferentes medicamentos que se encontram divididos em 21 glicocorticoides, sendo os demais (cerca de 45) da classe de AINES. Estes são ainda divididos em 42 inibidores não seletivos e 3 são inibidores seletivos da COX-2. Dentre os AINES mais utilizados no mundo, encontram-se o ácido acetil salicílico, ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, paracetamol, ácido mefenâmico, celecoxibe. Já no Brasil, os mais utilizados são a nimesulida, diclofenaco potássico/sódico, naproxeno, piroxicam, ibuprofeno e cetoprofeno (LIMA et al.; 2016; SILVA et al., 2019).



Embora o uso de AINES possa refletir em vários efeitos adversos já conhecidos, (sendo a grande maioria relacionada ao seu mecanismo de ação), definir o AINE mais seguro ainda não é uma tarefa fácil na clínica, pois a toxicidade além da dose é “paciente-dependente”. Deve-se levar em conta a idade, se o paciente é cardiopata ou nefropata, histórico de sangramentos e quais medicamentos ele faz uso. Dessa forma, a recomendação geral é incentivar o uso “se necessário”, além da menor dose possível num menor prazo. Avaliar cada paciente especialmente quanto a fatores de risco, como idade, função renal, cardiovascular e gastrointestinal, auxilia a minimizar a toxicidade desses AINES (DREISCHULTE et al, 2015; MOORE et al.; 2018; 2018; CLAVÉ et al., 2019; LUCAS et al.; 2019; AMATRUDA et al., 2021). Todo profissional de saúde deve estar consciente de que os riscos de reações adversas aumentam com o avançar da idade, principalmente em pessoas com mais de 70 anos de idade e em uso prolongado (KUMMER & COELHO, 2002; MELGAÇO et al, 2010; LUCAS et al.; 2019; BINDU et al., 2020).

## **2.4 Os AINES e as nefropatias**

Em 2014, um estudo norte-americano mostrou que 15% dos casos de lesão renal aguda (LRA) foram encontrados associados ao uso de AINEs, com propensão 25% maior de contração em pacientes com mais de 65 anos (RAHMAN & MALCOUN, 2014). Trata-se de uma condição em que ocorre uma redução abrupta da taxa de filtração glomerular, levando a retenção da ureia, creatinina e outras substâncias nitrogenadas que são depuradas pelos rins. Dentre os danos renais causados pelos AINES estão múltiplas complicações nefrológicas que abrangem desequilíbrio eletrolítico, glomerulonefrite, necrose papilar renal, retenção hídrica induzida por hipertensão, acidose tubular renal, hiponatremia e hipercalemia (BINDU et al., 2020). Convém lembrar que tanto altas doses de AINEs quanto o uso prolongado desses também aumenta gravemente o risco de doença renal crônica (DRC) (MELGAÇO et al, 2010; LUCAS et al., 2019; BINDU et al., 2020; OBERT et al., 2021). Trata-se de um problema grave no Brasil porque os setores de hemodiálise já estão sobrecarregados. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, todos os anos, cerca de 48 mil novos pacientes precisam de hemodiálise no Brasil. A situação é tão grave que já é classificada por especialistas como uma crise humanitária (NEVES et al., 2018; de OLIVEIRA SOARES et al., 2022).

A DRC é um dos principais problemas de saúde que afeta milhões de pessoas e drena recursos limitados de saúde. Com base em dados populacionais mundiais, o

número total de adultos portadores de DRC é de aproximadamente 220 milhões de homens e 270 milhões de mulheres. Estratificada por países de alta, média e baixa renda, a maioria da DRC ocorre em países de baixa e média renda: 48 milhões de homens e 62 milhões de mulheres em países de alta renda e aproximadamente 170 milhões de homens e 210 milhões de mulheres em países de baixa e média renda. Além desses dados, estudos relatam o risco de AINES vendidos sem receita para o uso na população pediátrica levando a insuficiência renal aguda (ENDRE et al., 2011; HOSOHATA, 2021; EVANS et al., 2022).

Apesar do conhecimento sobre os danos que o uso em altas dosagens ou até mesmo tempo prologado que os AINES podem causar, existem dificuldades relacionadas à detecção precoce de danos renais devido aos biomarcadores tradicionais, como por exemplo, a ureia e a creatinina sérica, não são suficientemente sensíveis, sendo fundamental conhecermos novas estratégias de detecção mais precoce dos acometimentos renais. (ROSNER, 2009; ENDRE et al., 2011; AMATRUDA et al., 2021; HOSOHATA, 2021).

### **3. Biomarcadores**

Os biomarcadores são críticos para o desenvolvimento racional de medicamentos e dispositivos médicos. Porém, apesar de seu enorme valor, há uma certa “confusão” significativa sobre as definições e conceitos fundamentais envolvidos em seu uso tanto na pesquisa e quanto na prática clínica (CALIFF et al., 2018). Como conceito mais amplo, biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção (Califf et al., 2018; FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016) obtidos por características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas. Por uma questão de clareza, os biomarcadores devem ser distintos das medidas diretas de como uma pessoa se sente, funciona ou sobrevive – como avaliação de um resultado clínico. Mais especificamente em nossa revisão, abordaremos sobre uma grande variedade de biomarcadores, como por exemplo, proteínas, peptídeos e moléculas lipídicas que possam ser úteis na investigação da função renal que pode ser comprometida pelos AINES (ROSNER, 2009).

Em situações como a LRA, processos fisiopatológicos importantes, como inflamação, apoptose, necrose bem como a remota regeneração de túbulos, podem ser refletidos no sangue ou na urina, podendo ser detectados pelo ensaio através de

biomarcadores convencionais e não-convencionais. Em casos de doenças associadas à DRC progressiva, a detecção de um biomarcador informativo pode auxiliar na determinação para identificar se processos fisiopatológicos específicos estão ativos e permitir uma terapia mais específica. Portanto, agregar uma série de biomarcadores candidatos, juntamente com informações clínicas em estudos clínicos de longo prazo com metodologias analíticas apropriadas, fornecerá informações prognósticas que serão críticas para aprofundar a compreensão da doença renal e em especial, os impactos induzidos pelo uso de AINES tanto a curto quanto longo prazo. Embora muitas sejam as limitações, atualmente os biomarcadores mais utilizados na clínica para o diagnóstico precoce de DRC e LRA são proteinúria, ureia e creatinina sérica, sendo importante alcançarmos novos horizontes visando a proteção dos pacientes, em especial os mais susceptíveis (ROSNER, 2009; HOSOHATA, 2021).

### **3.1. Biomarcadores convencionais**

#### **3.1.1. Ureia**

A ureia é uma pequena molécula solúvel em água com um peso molecular de 60 g/mol. É composta por dois átomos de nitrogênio e resultante da ação de várias enzimas envolvidas no ciclo da ureia, que atuam principalmente no fígado metabolizando proteínas. Diante disso, os valores de ureia podem ser alterados devido a dietas, hormônios e doenças extra-renais. Sua eliminação ocorre por meio de fluidos, especialmente a urina, através de processos de filtração glomerular e secreção tubular. As dosagens de ureia são utilizadas na prática médica para avaliar a função renal durante décadas e ainda permanece sendo utilizado juntamente da creatinina para avaliação da função renal (WANG et al., 2014; VANHOLDER et al., 2017).

Embora seja explorada há anos e de baixo custo, a ureia é um marcador limitado para avaliação da função renal. Em primeiro lugar, a disfunção de um rim pode ser mascarada pelo do rim saudável. Outro fator que a torna um marcador não confiável é que sofre influência de causas não relacionadas à taxa de filtração glomerular, como a ruptura do tecido, desidratação, alta ingestão de proteínas e até hemorragia gastrointestinal. Pode apresentar-se elevada em pacientes que sofrem de doença hepática gordurosa não alcoólica, idade, uma vez que a excreção fracionada de ureia diminui com a idade. Devido aos motivos acima, não é prudente fazer a avaliação da

função renal apenas através da ureia (WANG et al., 2014).

O aumento de ureia está associado a alguns fatores, tais como: causas pré-renais (hipovolemia), causas intra-renal (glomerulonefrite, pielonefrite crônica e nefrite tóxica), e causas pós-renais (hipertrofia prostática, urolitíase e câncer de bexiga). Apesar de não servir para avaliar a função renal isoladamente, a ureia ainda se mostra útil no acompanhamento de paciente em diálise, quimioterapia e até mesmo problemas renais, sendo acompanhada do biomarcador creatinina (WANG et al., 2014; VANHOLDER et al., 2017).

### **3.1.2. Creatinina**

A creatinina é derivada do metabolismo da creatina e da fosfocreatina e é geralmente produzida em uma taxa constante pelo corpo. A creatina é um ácido orgânico nitrogenado gerado predominantemente no rim e no fígado e, em certa medida, no pâncreas, usando três aminoácidos, glicina, arginina e metionina (PINTO et al., 2004; KASHANI et al., 2019).

A creatinina sérica é um biomarcador utilizado com frequência para avaliar e/ou monitorar a função renal, podendo ser utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular, usando a modificação da dieta em doença renal (MDRD) ou por meio de fórmulas de colaboração epidemiológica da doença renal crônica (CKD-EPI). Esse parâmetro não é utilizado apenas para avaliação de estado estacionário e doença renal crônica, mas também é considerado um dos principais critérios para a definição de lesão renal aguda (DELANAYE et al., 2014; KASHANI et al., 2019).

Em indivíduos saudáveis, o rim é a principal via para eliminação da creatinina. Esse metabólito apresenta baixo peso molecular (113 g/mol) e não se liga à albumina. Logo, é filtrado livremente ao nível do glomérulo e não é reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Mais recentemente foi observado que os túbulos proximais podem também secretar creatinina por meio de vias secretoras aniônicas ou catiônicas (embora não seja o mecanismo principal) (GARIMELLA et al., 2021). A secreção tubular é inibida por drogas que competem com os mecanismos de transporte tubular como salicilatos e outros medicamentos utilizados em quimioterapias. Dessa forma, drogas como essas podem elevar falsamente a creatinina sérica e levar a estimativas errôneas de TFG, assim como eliminação extra renal de creatinina (KASHANI et al., 2019). Outra

importante influência é a massa muscular do indivíduo, que pode aumentar também a oferta de creatinina sérica embora não indique qualquer sinal de prejuízo de função renal.

Embora seja utilizada com muita frequência, a dosagem isolada de creatinina para avaliar a função renal também sofre com algumas limitações, uma vez que pode não fornecer resultados fidedignos da TFG como supracitado, é um marcador tardio do dano renal. Outras limitações incluem modulação por idade, sexo, dieta, massa muscular e a própria suplementação de creatina (FERGUSON et al., 2015; TEO & ENDRE, 2017; KASHANI et al., 2019; AMATRUDA et al., 2021).

### **3.1.3. Taxa de filtração glomerular**

Os rins exercem uma série de funções importantes na manutenção da saúde e funcionamento do corpo de um indivíduo, tais como, metabolismo e excreção de substâncias, volume e regulação da pressão arterial, produção de eritropoetina, regulação ácido-base e da homeostase óssea e mineral. Portanto, avaliar a função geral do rim é uma tarefa complexa e fundamental para os cuidados desse órgão tão importante, sendo essencial na prática clínica, saúde pública e pesquisa. Esta é usada para diagnosticar, estágio e controle da DRC, determinar o prognóstico para DRC relacionada a eventos de mortalidade e determinar parâmetros farmacocinéticos (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

A TFG corresponde à taxa na qual o glomérulo filtra o plasma para produzir um ultrafiltrado e pode ser avaliado a partir da depuração ou dos níveis séricos de marcadores de filtração. Como medições de depuração usando marcadores de filtração exógena são difíceis de realizar em prática clínica de rotina (com inulina ou paraaminohipurato), a TFG estimada está ancorada no biomarcador endógeno creatinina o qual pode ser comumente estimado por meio de equações bastante exploradas na clínica como Cockcroft & Gault, MDRD GFR, MDRD GFR 2, CKDEPI (MUSSO et al., 2016; INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em 1935 foi descrita por Homer Smith a depuração urinária de inulina, a qual ainda é considerada como padrão-ouro para medição da TFG. Esta requer uma infusão contínua de inulina e coletas cronometradas de soro e urina. A inulina é considerada o único verdadeiro marcador de filtração ideal, entretanto, é difícil de manter em solução e ensaios complexos são obrigatórios. Devido à complexidade do protocolo de tratamento à

base de inulina, não é amplamente utilizado (LUQUE & RONDEAU, 2020; INKER & TITAN, 2021).

Esses cálculos são amplamente disponíveis e apropriados para uso como ferramenta de primeira linha (<https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>). Mesmo assim, apresentam limitações que devem ser consideradas em sua interpretação. Ainda que as estimativas de TFG sejam razoavelmente precisas, o cuidado ideal para os pacientes é da necessidade de se exigir testes confirmatórios para uma avaliação mais precisa. Atualmente é recomendado a TFG em vez de concentrações sanguíneas isoladas de creatinina ou cistatina C, sendo explorado esses 2 biomarcadores para cálculos como o TFG (com a clássica creatinina) e o TFG Cis (com cistatina C) (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em adultos e jovens saudáveis, o valor normal da TFG varia por estudo, com intervalos relatados de aproximadamente 100 a 125 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. Sabe-se que a creatinina sérica não depende apenas na função renal, mas também na massa corporal muscular, proteína alimentação, hidratação e medicação, dessa forma, a TFG também sofre variação quando estimada usando a creatinina (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em casos de DRC em estado estacionário, há evidências de que a TFG por diferentes fórmulas à base de creatinina podem ser usadas na prática atual com intuito de controlar a evolução da DRC e prever o tempo de insuficiência renal terminal e diálise. Todavia, o mesmo não é válido para IRA, uma vez que o paciente não está estável e que pode haver uma variação marcante na pressão sanguínea e na hidratação de uma hora para outra. Em situações de IRA a creatinina sérica pode variar independente de alterações na TFG. Além disso, há um atraso entre a diminuição aguda da TFG e o acúmulo progressivo de creatinina. Dessa forma, qualquer avaliação da TFG baseada em creatinina sérica na fase aguda é errônea, pois superestimam a TFG nesse cenário (LUQUE & RONDEAU, 2020), exigindo assim a busca por biomarcadores mais fidedignos.

Sendo assim, vários autores mostram que é altamente desafiador estimar a TFG em pacientes com IRA, uma vez que as equações disponíveis podem subestimar a TFG real e corresponder insatisfatoriamente com TFG medida. A TFG pode estar relacionada a diversos fatores, sejam intrínsecos à fórmula, que por isso necessita de ser melhorada e validada em várias populações e graus de IRA, ou porque cada uma é baseada em creatinina e esta depende não apenas da TFG, mas também da massa muscular e

metabolismo, equilíbrio de fluidos e suporte nutricional. Atualmente a medição direta da TFG na IRA é realizada em pesquisa clínica, não na prática de rotina, mas no futuro, se tecnicamente viável, e se uma intervenção terapêutica se tornar disponível, pode ser necessária na fase infraclínica precoce (LUQUE & RONDEAU, 2020).

Em suma, embora as equações sejam válidas para monitorar a função renal, bem como para acompanhar o estágio de pacientes nefropatas, ainda há a necessidade de inserção de novos biomarcadores para auxiliar o clínico no diagnóstico da insuficiência renal que ainda depende de avaliações clínicas multifatoriais (MUSSO et al., 2016).

#### **3.1.4. Proteinúria**

Já se sabe que proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais. A proteína total excretada na urina varia de 20 mg a 150 mg/dia, da qual metade corresponde à albumina e o restante quase totalmente à proteína de Tamm-Horsfall, um constituinte dos cilindros urinários. Condições que aumentam a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuem a reabsorção tubular resultam em proteinúria. A presença de quantidades variáveis e persistentes de proteínas na urina constitui um sinal de dano renal, e juntamente com a estimativa da TFG, são baseados na avaliação de DRC (D'AMICO & BAZZI, 2003; GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

A proteinúria é uma das manifestações mais comuns e frequentes da doença renal. Alterações na concentração de proteínas plasmáticas, permeabilidade glomerular, reabsorção tubular ou hemodinâmica renal podem afetar a taxa de excreção urinária e a composição da proteína urinária. A determinação do significado da proteinúria requer uma avaliação da quantidade e do tipo de proteinúria presente juntamente com o quadro clínico do paciente (KIM, 1988; GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

Dentre as situações de proteinúria, a glomerular é a mais comum e caracteriza-se pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina, alfa-1-glicoproteína ácida e alfa-1 antitripsina. Quando a lesão glomerular se agrava, proteínas maiores, como a alfa-2-macroglobulina e a lipoproteína b serão perdidas na urina. A proteinúria tubular é caracterizada pela perda de proteínas de baixo peso molecular, uma vez que estas são livremente filtradas pelos glomérulos, mas não são reabsorvidas nos túbulos proximais. Na proteinúria de sobrecarga é possível

observar extravasamento de proteínas de baixo peso molecular, como hemoglobina, mioglobina e proteínas de Bence-Jones, do plasma para a urina. No entanto, na proteinúria pós-renal, a proteína é produzida no trato urinário inferior devido à inflamação ou malignidade (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

Há vários métodos quantitativos disponíveis para a detecção de presença de proteínas na urina. A avaliação pode ser realizada em amostra de urina de 24 horas ou em amostra isolada normalizada pela creatinina urinária. Entretanto, a relação proteína/creatinina tem sido mais recomendada por ser um método menos suscetível a erros de coleta (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012; CHANG et al., 2021).

A proteinúria ou Albuminuria está associada a um risco aumentado de progressão para doença renal terminal e mortalidade por todas as causas. Na prática clínica, a proteinúria é comumente quantificada em amostras de urina e relatadas como relação proteína-creatinina na urina (uPCR) ou relação albumina-creatinina (uACR). As diretrizes de DRC recomendam o uso de uACR como o biomarcador de escolha para quantificar a proteinúria porque sua sensibilidade é maior que a da uPCR para baixos níveis de proteinúria, porém a uPCR continua sendo uma alternativa racional, pois seu valor prognóstico foi recentemente determinado como equivalente ao uACR em pacientes com DRC. Embora haja controvérsia em relação à triagem universal de proteinúria na população em geral, o biomarcador urinário preferível para triagem - uACR ou uPCR - permanece indeterminado (CHANG et al., 2021).

### **3.1.5. Cistatina C**

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13 kDa), composta por 122 aminoácidos e não glicosilada. É uma proteína produzida por todas as células nucleadas humanas e, é considerada um biomarcador da filtração glomerular, uma vez que sua concentração sérica depende quase que exclusivamente da capacidade de filtração glomerular. É uma proteína filtrada livremente pelo glomérulo e totalmente reabsorvida pelos túbulos proximais, esse fato faz da cistatina C um biomarcador adequado para avaliação da função renal (FERGUSON et al., 2015; DALCOMUNE et al., 2016; TEO & ENDRE, 2017).

Em comparação a creatinina, a cistatina C exibe algumas vantagens, como por exemplo, não sofre influência da dieta, massa muscular corporal e gênero (Dalcomune



et al., 2016). É uma proteína não glicosilada como supracitado, é expressa a uma taxa estável por todas as células humanas nucleada e não sofre alterações constantes devido a morbidades não renais (DALCOMUNE et al., 2016; DOMINGUETI et al., 2016; TEO & ENDRE, 2017; AMATRUDA et al., 2021).

Além disso, devido à independência da cistatina C a vários fatores que afetam a creatinina sérica como supracitado, uma equação para obtenção da TFG baseada na cistatina C e não no valor da creatinina, torna-se mais útil na detecção de doenças renais em crianças, idosos e indivíduos com condições que afetam a composição muscular. Uma série de estudos clínicos atestam a maior sensibilidade e especificidade da cistatina C, em comparação com a creatinina sérica, na detecção de alterações discretas da função glomerular (FERGUSON et al., 2015; DALCOMUNE et al., 2016; DOMINGUETI et al., 2016; TEO & ENDRE, 2017).

Apesar de ser um biomarcador convencional em muitas regiões do Brasil, podemos considerar a cistatina C como um biomarcador de transição, pois em muitas regiões, ainda não é solicitado por médicos. Devido aos biomarcadores atuais sofrerem alterações devido à dieta, massa corporal, idade, sexo, baixa especificidade e sensibilidade, logo não é possível detectar lesões renais em estágios iniciais. Dessa forma, novos biomarcadores são imprescindíveis. Àqueles que permitam o diagnóstico precoce das lesões renais, que permitam a determinação de processos fisiopatológicos e uma terapia específica ao dano ocorrido.

Dessa forma, conhecendo as limitações dos biomarcadores atuais e a falta de progresso na redução da mortalidade e morbidade da doença renal, tem havido um grande interesse na identificação de novos biomarcadores com ênfase particular no diagnóstico precoce da doença renal. Novos métodos abrangendo a transcriptômica, proteômica, matrizes de genes, metabolômica e lipidômica têm sido empregados. Atualmente, biomarcadores candidatos foram encontrados em diferentes distúrbios e foram testados em humanos. A maioria dos estudos até o momento são preliminares e requerem validação em grandes estudos multicêntricos, seguidos de testes e validação de desenvolvimento de ensaios comerciais (AMATRUDA et al., 2021; OBERT et al., 2021).

Há muita esperança de que no futuro próximo haverá avanços na redução da morbidade e mortalidade da doença renal e, um passo importante e necessário para atingir esse objetivo será a identificação de biomarcadores que possam detectar a lesão renal de maneira sensível e específica em um estágio inicial antes mesmo do aumento da

creatinina sérica e, portanto, em um momento potencialmente passível de intervenção (AMATRUDA et al., 2021; OBERT et al., 2021).

Dentre as amostras biológicas que têm sido testadas, a urina tem vantagens incorporadas para a descoberta de novos biomarcadores, uma vez que a obtenção de amostras é não invasiva e sua proximidade com o rim reduz os sinais de outros órgãos. Atualmente, vários biomarcadores foram identificados e tem sido alvos de estudos para detecção da lesão renal em diferentes estágios, dentre estes incluem a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), interleucina (IL)-18, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), dimetilarginina simétrica (SDMA), dickkopf 3 (DKK3) e enzimuria (YASUDA et al., 2019; AMATRUDA et al., 2021), os quais serão descritos a seguir.

## **3.2. Biomarcadores não-convencionais**

### **3.2.1. Molécula de lesão renal (KIM-1)**

KIM-1 é uma proteína transmembrana apical do túbulo proximal. É composta na sua estrutura extracelular por mucina O-glicosilada e domínios 6-cisteína. Foi isolado do rim de rato e células T como uma proteína com diferentes funções. Inicialmente foi identificado usando uma reação em cadeia dapolimerase (PCR). Em humanos, esta família molecular (KIM/TIM) inclui três dessas glicoproteínas, diferentemente dos roedores que apresentam oito e seus níveis são muito baixos em condições normais (TANASE et al., 2019; HOSOHATA, 2021).

Entretanto, 48 horas após ocorrer lesão de isquemia-reperfusão, KIM-1 pode ser identificado na proliferação de células epiteliais do túbulo proximal. Em pacientes com IRA, a eliminação do ectodomínio leva a um aumento de 100 vezes nos níveis urinários de KIM-1. No entanto, mais pesquisas são necessárias para explorar todas as implicações fisiopatológicas da descarga do domínio extracelular KIM-1. Experimentalmente, a expressão do gene KIM-1 reflete dano contínuo em vários segmentos tubulointersticiais e no córtex renal (TANASE et al., 2019).

A função do KIM-1 é regular a resposta imune modulando a produção de citocinas e, por isso, também é chamada de imunoglobulina de células T e molécula contendo o domínio mucina-1 (TIM-1). KIM-1 e TIM-1 possuem a mesma sequência de aminoácidos. KIM-1 também é conhecido como o receptor celular 1 do vírus da hepatite A (HAVCR1)

(HOSOHATA, 2021).

Em rim normal, KIM-1 não é encontrada, no entanto, é fortemente induzida por danos as células epiteliais. Ademais, KIM-1 aumenta acentuadamente com lesão renal pós-isquêmica, o que propõe que ela desempenha um papel importante na restauração da integridade morfológica e função no rim pós-isquêmico (HOSOHATA, 2021).

A proteína KIM-1 foi detectada na urina, sendo dessa forma conhecida como um biomarcador altamente sensível e precoce de LRA. A função biológica de KIM-1 ainda permanece incerta, porém foi identificado como um receptor de fosfatidilserina que é responsável pela fagocitose e processamento de células apoptóticas. Essa proteína tem a capacidade de reconhecer especificamente a fosfatidilserina da superfície de células apoptóticas e lipoproteínas oxidadas expressas por apoptose das células epiteliais tubulares. Dessa forma, as células epiteliais renais que expressam KIM-1 fagocita ativamente células apoptóticas e necróticas (HOSOHATA, 2021).

Em estudo realizado por Tanase e colaboradores (2019), foi verificado que os níveis urinários de KIM-1 se encontram elevados na LRA induzida por cisplatina e podem auxiliar no diagnóstico diferencial de lesões de células epiteliais proximais. Apesar de mais estudos serem necessários para explorar os mecanismos por trás da nefrotoxicidade da cisplatina e o papel de KIM-1 neste cenário, este novo biomarcador está se mostrando promissor no diagnóstico precoce e prognóstico de LRA (HOSOHATA, 2021).

### **3.2.2. IL-18**

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina mediadora da inflamação, liberada no túbulo proximal e utilizada como marcador precoce de lesão renal aguda. Estudos mostraram que os níveis dessa interleucina se elevaram após seis horas em pacientes que fizeram cirurgia cardiopulmonar/by-pass e desenvolveram IRA. Em pacientes com síndrome nefrótica, esta também se mostrou um bom marcador da gravidade da disfunção renal (YASUDA et al., 2019).

A comparação da relação albumina/creatinina urinária e marcadores de lesão tubular mostrou que a IL-18, da mesma forma que o KIM-1, são específicos para o túbulo proximal e têm sido implicados na lesão de isquemia-reperfusão renal. Os marcadores de lesão tubular são preditivos de lesão renal aguda, que é definida posteriormente pelo

aumento da creatinina sérica (MATSUMOTO & KANMATSUSE, 2001).

Embora seja um marcador de lesão precoce a creatinina, a IL-18 é secretada por células do sistema imune e tecidos extra-renais em situações como sepse, traumas, após grandes cirurgias, doenças autoimunes e inflamatórias, o que é fator limitante de sensibilidade e especificidade dessa citocina como biomarcador de IRA (YASUDA et al., 2019).

### **3.2.3. Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (N-GAL)**

NGAL é uma proteína de baixo peso molecular (25KDa), composta por 178 aminoácidos. Em seres humanos, ela é expressa pelos neutrófilos e células epiteliais, dentre elas as células do túbulo renal proximal. Essa proteína além de ser produzida pelos túbulos proximais, é secretada na urina sob IRA, logo, pode ser detectada precocemente, antes mesmo das alterações na creatinina possui elevada sensibilidade e se altera de dois a quatro dias antes da creatinina. (MISHRA et al., 2003; HOSOHATA, 2017; HOSOHATA, 2021).

Apesar dessa proteína poder ser identificada antes das alterações nos valores de creatinina, trona-se desvantajosa por ser sintetizado por vários outros tipos de tecidos, como o pulmão, estômago e cólon. Dessa forma, seus níveis não aumentam apenas com lesão renal, mas também com infecção bacteriana, doenças crônicas e sistêmicas sem infecção bacteriana (TORNBLUM et al., 2020; HOSOHATA, 2021).

### **3.2.4. N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG)**

A N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) é uma enzima lisossômica presente nas células renais dos túbulos proximais, sua excreção tem sido um forte indicador de disfunção tubular renal. NAG é liberado do túbulo proximal através das células epiteliais lesadas em consequência à LRA e se correlaciona fortemente com a extensão da lesão e do dano do túbulo proximal. Em um estudo realizado com crianças com uropatia obstrutiva, os resultados demonstraram que as atividades de NAG, fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamil transferase (GGT) na urina dessas crianças foram 2 a 10 vezes maiores do que aqueles em crianças saudáveis (BENZER et al., 2015; HOSOHATA, 2021).

Embora o NAG urinário seja detectado na presença de lesão tubular proximal com alta sensibilidade, estudos mais aprofundados devem ser realizados, uma vez que foi detectado na urina de pacientes com outros distúrbios, sendo assim, precisa ser avaliado. Também foi demonstrado que a atividade enzimática de NAG aumenta após a exposição a metais pesados (SLIWINSKA et al., 2019; HOSOHATA, 2021).

### **3.2.4 Dimetilarginina simétrica (SDMA)**

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um aminoácido formado através da metilação da arginina, liberada na corrente sanguínea durante a degradação proteica e excretada principalmente por meio da urina. Este aminoácido foi descoberto há 45 anos, presente na urina humana e estudado como possível biomarcador pela sua aparente estrita excreção renal e por suas concentrações serem altamente correlacionadas com a taxa de filtração glomerular (TFG) em animais e seres humanos. Em 1970 foi isolado e caracterizado pela primeira vez na urina humana. Atualmente, SDMA é tido como um excelente marcador da função renal, em pacientes com insuficiência renal terminal realizando diálise, estes apresentam níveis mais altos (OLIVA-DAMASO et al., 2019).

Considerando que o SDMA é excretado principalmente pelos rins, vários parâmetros da função renal mostram uma estreita relação com o SDMA. Este é um excelente marcador da função renal, sendo mais precoce do que CKD-EPI e eTFG derivado de MDRD para a avaliação da função renal em determinados grupos de população. Embora o SDMA esteja relacionado com a idade avançada, também se apresenta elevado em adolescentes hipertensos, crianças com DRC e também correlacionada em ambos os casos com a função renal. Níveis elevados de SDMA também parecem desempenhar um papel importante na progressão para doença renal terminal em pacientes com DRC. Recentemente, o potencial papel fisiopatológico do SDMA na progressão da DRC e na aterosclerose entre pacientes com DRC sem diálise foi avaliada, o que demonstrou que SDMA poderia prever a progressão da DRC e eventos cardiovasculares ateroscleróticos mais precisamente do que outras metilargininas (TAIN & HSU, 2017; OLIVA-DAMASO et al., 2019).

### **3.2.5. Dickkopf (DKK3)**

Dickkopf-3 (DKK3) pertence da família Dickkopf e, é uma glicoproteína circulatória

secretada com um peso molecular de 38 kDa sendo sintetizada pelo epitélio tubular estressado e é significativamente expresso em células mesenquimais progenitoras e mesenquimais in vitro. É considerada uma proteína multifuncional, pois está envolvida em vários processos celulares, como diferenciação celular, proliferação e apoptose, pela via Wnt/b-catenina (uma das vias de sinalização que levam à doença renal) e contribui a múltiplas doenças, incluindo câncer, insuficiência cardíaca crônica, e leucemia mielóide aguda (CAO et al., 2018; FANG et al., 2020; PIEK et al., 2021).

A glicoproteína foi estudada na urina e foi proposto como um marcador de estresse tubular renal. Em pacientes com DRC pré-existente, foi observado níveis elevados de DKK3 urinário no início do estudo, o que possibilitou melhorar a previsão de risco existente para perda da função renal. Além do mais, os níveis pré-operatórios de DKK3 na urina em pacientes submetidos a cirurgia foram preditivos para LRA pós-operatória e aumento do risco de perda a longo prazo da função renal (SEIBERT et al., 2020; PIEK et al., 2021).

Estudos tem demonstrado que DKK3, seja na urina ou nos tecidos, pode ser um potencial biomarcador para monitorar a progressão da doença renal aguda e crônica e avaliar os efeitos das intervenções. No entanto, mais estudos sobre o seu mecanismo e uso como ferramenta de diagnóstico, tanto isoladamente ou em combinação com outros biomarcadores, pode ser clinicamente útil para melhor compreender a patologia das doenças renais e melhorar a detecção precoce e tratamento de indivíduos que sofrem com problemas renais (ZEWINGER et al., 2018; SCHUNK et al., 2019; FANG et al., 2020; SEIBERT et al., 2020; PIEK et al., 2021).

#### **3.2.4. Enzimúria**

O tecido renal é a principal fonte de excreção de enzimas na urina e a avaliação do nível dessas enzimas é conhecido por ser um método não invasivo, bom e sensível para verificar a integridade das células. A enzimúria encontra-se entre os novos biomarcadores emergentes para a detecção precoce de injúria renal aguda. As dosagens de enzimas como LDH (lactato desidrogenase), GGT ( $\gamma$ -glutamyl transferase) e FA (fosfatase alcalina) compõem a pesquisa de enzimas na urina. Estas enzimas renais encontram-se localizadas em locais específicos, como por exemplo, a GGT está presente principalmente na região proximal túbulo e alça de Henle a FA pode ser encontrada nas células epiteliais de túbulo proximal e a LDH está localizada principalmente nas células

do túbulo distal (ENDRE & WESTHUYZEN, 2008).

Em um estudo de revisão, foi demonstrado que apesar das enzimas estudadas (exceto LDH), a enzimúria mostrou-se como um biomarcador promissor para a detecção de insuficiência renal aguda (IRA), seu baixo custo e a ampla disponibilidade de ensaios automatizados sugeriu que a GGT e a FA seriam mais úteis para identificar pacientes com alto risco de IRA, no entanto, outras enzimas como supracitadas que não foram dosadas no estudo de Endre e Westhuyzen (2008), também são viáveis para monitoramento, como por exemplo, AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), uma vez que também se encontram presentes no rim. A ALT é uma enzima intracelular que ocupa exclusivamente o citoplasma, estando presente em maior concentração no fígado do que no rim. A AST é uma enzima de localização citoplasmática e mitocondrial, presente em maiores concentrações no fígado e músculos esqueléticos e em menores concentrações no rim (BARCELOS & AQUINO, 2018). Em breve, será desenvolvido um estudo pelo nosso grupo de pesquisa avaliando o impacto da enzimúria em pacientes submetidos a tratamentos convencionais com os AINES. A pergunta que fica para o “novo” é: seriam os AINES seguros até mesmo em usos rotineiros para a integridade dos túbulos renais? A enzimúria poderá nos ajudar nessa resposta.

## **CONCLUSÃO**

Diante do que foi exposto, identificamos que para promover maior segurança sobre os AINES e o risco de nefropatias, há 2 estratégias sinérgicas de atuação: 1) incentivar o uso racional dos AINES para se evitar ao máximo as complicações renais pela inibição da produção de PGs além do 2) aprimoramento do diagnóstico rápido e preciso de detecção de lesão renal aguda - condição esta que está intimamente associada a um grande número de morbidade e mortalidade. A detecção precoce da LRA permitirá uma terapia mais rápida e esperança de que a intervenção precoce possa levar a melhores resultados no tratamento.

Conforme descrito nessa revisão, foram identificados novos biomarcadores promissores em auxiliar no diagnóstico rápido e sensível de LRA. Entretanto, com exceção de NGAL (e menos verdadeiro para KIM-1), a maioria desses biomarcadores precisa ser melhor investigada em estudos confirmatórios prospectivos em grande escala. Visando a implementação de novos biomarcadores de fácil acesso e baixo custo,

é necessário que os testes sejam precisos, relativamente não invasivos e que possam ser facilmente realizados à beira do leito ou em um simples laboratório clínico. Fica nossa contribuição e incentivo de investigação com os ensaios de enzímúria, a qual sendo exitosa em amostras de urina, é apenas um pequeno ajuste (de sangue para urina) para abriremos novos caminhos de biomarcadores na nefrologia.

## REFERENCIAS

ALI A. **Living Kidney Donation: Glomerular Filtration Rate-Based Donor Selection Criteria.** *Exp Clin Transplant.* 2022 Aug;20(Suppl 4):65-69. doi: 10.6002/ect.DonorSymp.2022.O5. PMID: 36018025.

AMATRUDA JG et al. **Health ABC Study. Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Kidney Health in Ambulatory Older Adults.** *J Am Geriatr Soc.* 2021 Mar;69(3):726-734. doi: 10.1111/jgs.16961. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33305369; PMCID: PMC8021485.

BAKER M, Perazella MA. **NSAIDs in CKD: Are They Safe?** *Am J Kidney Dis.* 2020 Oct;76(4):546-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023. Epub 2020 May 30. PMID: 32479922.

BENZER M. et al. **Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children.** *Ren Fail.* 2016;38(1):27-34. doi: 10.3109/0886022X.2015.1106846. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26584598.  
BINDU S, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective.** *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.

BOTTING R, Ayoub SS. **COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 Feb;72(2):85-7. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005. PMID: 15626590.

CALIFF RM. **Biomarker definitions and their applications.** *Exp Biol Med (Maywood).* 2018 Feb;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088. PMID: 29405771; PMCID: PMC5813875

CAO Q. et al. **Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure.** *Mol Med Rep.* 2018 May;17(5):7249-7257. doi: 10.3892/mmr.2018.8783. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29568962; PMCID: PMC5928680.

CHANDRASEKHARAN NV. et al. **COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31. doi: 10.1073/pnas.162468699. Epub 2002 Sep 19. PMID: 12242329; PMCID: PMC129799.

CHANG DR et al. **The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate risk prediction of all-cause mortality.** *Sci Rep.* 2021 Apr 12;11(1):7851. doi: 10.1038/s41598-021-86541-3. PMID: 33846379; PMCID: PMC8041921.

CLAVÉ S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. **The Invisible Threat of Non-**



**steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys.** Front Pediatr. 2019 Dec 17;7:520. doi: 10.3389/fped.2019.00520. PMID: 31921731; PMCID: PMC6927993.

DALCOMUNE DM. et al. **Predictive value of cystatin C for the identification of illness severity in adult patients in a mixed intensive care unit.** Clin Biochem. 2016 Jul;49(10-11):762-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.04.004. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27087511.

D'AMICO G, Bazzi C. **Pathophysiology of proteinuria.** Kidney Int. 2003 Mar;63(3):809-25. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x. PMID: 12631062.

DA SILVA Melo DA et al. **Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as a marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats.** Clin Chim Acta. 2006 Nov;373(1-2):88-91. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.006. Epub 2006 May 12. PMID: 16806140.

DE BARROS AM et al. **Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal:** Rev Bras Anestesiol. 2019;69(6):529-536.

DELANAYE P. et al. **Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate.** J Nephrol. 2014 Oct;27(5):467-75. doi: 10.1007/s40620-014-0087-7. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24711159.

DE OLIVEIRA S AC et al. **Determinants of access to hemodialysis services in a metropolitan region of Brazil.** BMC Public Health. 2022 Oct 7;22(1):1868. doi: 10.1186/s12889-022-14258-7. PMID: 36207731; PMCID: PMC9541085.

DE SOUZA JB et al. **Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey.** Pain Res Manag. 2017;2017:4643830. doi: 10.1155/2017/4643830. Epub 2017 Sep 26. PMID: 29081680; PMCID: PMC5634600.

DOMINGUETI CP et al. **Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients.** Arch Endocrinol Metab. 2016 Apr;60(2):108-16. doi: 10.1590/2359-3997000000151. Epub 2016 Feb 16. PMID: 27191046.

DREISCHULTE T. et al. **Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury.** Kidney Int. 2015 Aug;88(2):396-403. doi: 10.1038/ki.2015.101. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25874600.

ENDRE ZH, Westhuyzen J. **Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers.** Nephrology (Carlton). 2008 Apr;13(2):91-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00905.x. Erratum in: Nephrology (Carlton). 2008 Jun;13(3):268. PMID: 18275495.

ELY LS. et al. **Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família.** Rev bras geriatr gerontol [Internet]. 2015Jul;18(3):475–85. Available from: <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14141>.

EVANS M. et al. **A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives.** Adv Ther. 2022 Jan;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739697; PMCID:

PMC8569052.

FANG X. et al. **Dickkopf-3: Current Knowledge in Kidney Diseases**. Front Physiol. 2020 Dec 16;11:533344. doi: 10.3389/fphys.2020.533344. PMID: 33391006; PMCID: PMC7772396.

FERGUSON TW, Komenda P, Tangri N. **Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate**. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.000000000000115. PMID: 26066476.

GARIMELLA PS et al. **Tubular Secretion of Creatinine and Risk of Kidney Failure: The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study**. Am J Kidney Dis. 2021 Jun;77(6):992-994. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.017. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33221368; PMCID: PMC8134514.

GORRIZ JL, MARTINEZ-CASTELAO A. **Proteinuria: detection and role in native renal disease progression**. Transplant Rev (Orlando). 2012 Jan;26(1):3-13. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.002. PMID: 22137726.

HARRIS RC. **COX-2 and the kidney**. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1097/00005344-200605001-00007. PMID: 16785827.

HILÁRIO MO et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors**. J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Suppl):S206-12.

HOSOHATA K. **Biomarkers for Chronic Kidney Disease Associated with High Salt Intake**. Int J Mol Sci. 2017 Sep 30;18(10):2080. doi: 10.3390/ijms18102080. PMID: 28973979; PMCID: PMC5666762.

HOSOHATA K. **Biomarkers of high salt intake**. Adv Clin Chem. 2021;104:71-106. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.002. Epub 2020 Oct 23. PMID: 34462058.

INKER LA, Titan S. **Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021**. Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34518032.

KASHANI K, Rosner MH, Ostermann M. **Creatinine: From physiology to clinical application**. Eur J Intern Med. 2020 Feb;72:9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.025. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31708357.

KIRKBY NS et al. **Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- $\kappa$ B and NFAT transcriptional pathways**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 12;113(2):434-9. doi: 10.1073/pnas.1517642113. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712011; PMCID: PMC4720301.

KIRKBY NS et al. **Cyclooxygenase-2 Selectively Controls Renal Blood Flow Through a Novel PPAR $\beta/\delta$ -Dependent Vasodilator Pathway**. Hypertension. 2018 Feb;71(2):297-305. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09906. Epub 2018 Jan 2. Erratum in: Hypertension. 2018 Mar;71(3):e10. PMID: 29295852; PMCID: PMC5770101.

KUMMER, Carmen Luize e Coelho, Tereza Cristina R. **B.Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais**. Revista Brasileira de Anestesiologia [online]. 2002, v. 52, n. 4 [Acessado 29 Julho 2021], pp. 498-512. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000400014>>. Epub 14 Abr 2003. ISSN 1806-907X.

LIMA, T. A. M. et al. **Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly.** Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia, 2016 19(3), 533–544.

LUCAS GNC et al. **Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs.** J Bras Nefrol. 2019 Jan-Mar;41(1):124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281062; PMCID: PMC6534025.

LUQUE Y, Rondeau E. **Estimating glomerular filtration rate in patients with acute kidney injury.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Nov 1;35(11):1834-1836. doi: 10.1093/ndt/gfaa086. PMID: 33151334.

LUZ, T. C. B et al. **Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteróides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde.** Revista Brasileira De Epidemiologia, 2006, 9(4), 514–526. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2006000400012>

MATSUMOTO K, Kanmatsuse K. **Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients.** Nephron. 2001 Aug;88(4):334-9. doi: 10.1159/000046017. PMID: 11474228.

Melgaço SSC. et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.** Medicina (Ribeirão Preto) 2010;43:382-90.

MENDES, Reila Tainá et al. **Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2012, v. 52, n. 5, pp. 774-782. ISSN 1809-4570.

MISHRA J, et al. **Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury.** J Am Soc Nephrol. 2003 Oct;14(10):2534-43. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6. PMID: 14514731.

MORO GM et al. **Cyclooxygenase biology in renal function - literature review.** Revista Colombiana de Nefrología, 2017. 4(1), 27-37. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>

MUSSO CG et al. **Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review.** Int Urol Nephrol. 2016 Jul;48(7):1105-10. doi: 10.1007/s11255-016-1276-1. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052619.

NEVES, P. D. M. de M et al. **Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade.** Brazilian Journal of Nephrology, 2020, 42(2), 191–200. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234>

OBERT LA et al. **A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies.** Toxicol Pathol. 2021 Jul;49(5):996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576319; PMCID: PMC8195817.

OLIVA-DAMASO E. et al. **Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach.** Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3668. doi: 10.3390/ijms20153668. PMID: 31357472; PMCID:

PMC6696355.

OSCANOA-ESPINOZA, Teodoro Julio. **Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos** *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. 53, núm. 2, marzo-abril, 2015, pp. 172-179. ISSN: 0443-5117.

PIEK A et al. **The emerging plasma biomarker Dickkopf-3 (DKK3) and its association with renal and cardiovascular disease in the general population.** *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):8642. doi: 10.1038/s41598-021-88107-9. PMID: 33883651; PMCID: PMC8060267.

PINTO, P. S et al. **Inadequabilidade da Creatinina Sérica na Identificação Precoce da Disfunção Renal.** *Braz. J. Nephrol.*, 2004, 26(4), 196-201.

RAHMAN S, Malcoun A. **Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys.** *Prim Care.* 2014 Dec;41(4):803-21. doi: 10.1016/j.pop.2014.09.001. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25439535.

ROSNER MH. **Urinary biomarkers for the detection of renal injury.** *Adv Clin Chem.* 2009;49:73-97. doi: 10.1016/s0065-2423(09)49004-8. PMID: 19947356.

SAES-SILVA E. et al. **Epidemiology of chronic back pain among adults and elderly from Southern Brazil: a cross-sectional study.** *Braz J Phys Ther.* 2021 May-Jun;25(3):344-351. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.12.005. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33419714; PMCID: PMC8134841.

SEIBERT FS et al. **Dickkopf-3 in the prediction of contrast media induced acute kidney injury.** *J Nephrol.* 2021 Jun;34(3):821-828. doi: 10.1007/s40620-020-00910-1. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275197; PMCID: PMC8192364.

SILVA MG, Lourenço EE. **Uso indiscriminado de antiinflamatórios em goiânia-go e bela vista-go.** *Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.4, Pub.9, Outubro 2014.* ISSN 1983—6708.

SILVA LS et al. **Incidência da automedicação no uso indiscriminado de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais entre universitários de Imperatriz-MA.** *Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 2, p. 862-887, mar./apr. 2019.* ISSN 2595-6825.

TÖRNBLÖM S, et al. **Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study.** *Ann Intensive Care.* 2020 Apr 28;10(1):51. doi: 10.1186/s13613-020-00667-7. PMID: 32347418; PMCID: PMC7188747.

SLIWINSKA-MOSSÓN M. et al. **N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase in Tissues of Rats Chronically Exposed to Cadmium and Treated with Ozone.** *Ann Clin Lab Sci.* 2019 Mar;49(2):193-203. PMID: 31028064.

SNEADER W. **The discovery of aspirin: a reappraisal.** *BMJ.* 2000 Dec 23-30;321(7276):1591-4. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1591. PMID: 11124191; PMCID: PMC1119266

TAIN YL, Hsu CN. **Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA).** *Toxins (Basel).* 2017 Mar 6;9(3):92. doi: 10.3390/toxins9030092. PMID: 28272322; PMCID:

PMC5371847.

TANASE DM et al. **The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity.** *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 22;20(20):5238. doi: 10.3390/ijms20205238. PMID: 31652595; PMCID: PMC6834366.

TEO SH, Endre ZH. **Biomarkers in acute kidney injury (AKI).** *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Sep;31(3):331-344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003. PMID: 29248140.

VANE JR, Botting RM. **Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00203-9. PMID: 9572314.

VANHOLDER R, Annemans L et al. **Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action.** *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jul;13(7):393-409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63. Epub 2017 May 30. PMID: 28555652.

WANG Y. et al. **SDMA attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through inhibition of STAT4.** *J Transl Med.* 2023 May 16;21(1):326. doi: 10.1186/s12967-023-04181-9. PMID: 37194066; PMCID: PMC10186707.

WOLFE MM, Lichtenstein DR, Singh G. **Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.** *N Engl J Med.* 1999 Jun 17;340(24):1888-99. doi: 10.1056/NEJM199906173402407. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):548. PMID: 10369853.

YASUDA K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 2;20(3):649. doi: 10.3390/ijms20030649. PMID: 30717382; PMCID: PMC6387150.

ZEWINGER S, et al. **Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss.** *J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov;29(11):2722-2733. doi: 10.1681/ASN.2018040405. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30279273; PMCID: PMC6218861.