

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SHERON BRUSAMOLIN WAITUKE

**BIOMARCADORES NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E
SÍNDROME CARDIORENAL: UMA REVISÃO**

CURITIBA

2016

SHERON BRUSAMOLIN WAITUKE

**BIOMARCADORES NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E
SÍNDROME CARDIORENAL TIPO IV: UMA REVISÃO**

Artigo apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr^a. Aline BorsatoHauser
Co-orientadora: Prof. Msc. Juliana Spezia

CURITIBA

2016

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um crescente problema no Brasil e no mundo que impacta diretamente na vida social do indivíduo. Têm-se como principais fatores de risco *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, histórico familiar e avançar da idade. A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos pacientes com DRC, assim é de grande importância que a DRC seja diagnosticada precocemente para evitar suas complicações como o desenvolvimento da síndrome cardiorrenal (SCR) subtipo IV, uma vez que rins e coração estão diretamente ligados um ao outro. Este artigo realizou uma revisão sobre os principais biomarcadores que auxiliam o diagnóstico precoce e o acompanhamento da DRC assim como da SCR. O paciente diagnosticado com DRC deve ser avaliado em relação ao estágio da sua doença e do desenvolvimento da SCR que envolve uma série de mecanismos inflamatórios que levam ao aumento da pressão arterial, resistência insulínica e infecções. Atualmente, a avaliação da função renal se dá pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio da fórmula CKD-EPI que leva em conta os níveis séricos de creatinina além da idade, sexo e raça. Dentre os biomarcadores da SCR tipo IV encontram-se troponinas (TnI), marcadores inflamatórios e marcadores de estresse oxidativo, mas ainda não bem elucidados. Ou seja, o acompanhamento dos biomarcadores pode evitar que a DRC evolua para estágios mais avançados como a doença renal em estágio terminal, onde se faz necessária a diálise ou transplante renal, e que o paciente venha a desenvolver um evento cardiovascular que pode ser fatal. Dentro deste contexto, mais estudos são necessários para se obter biomarcadores que realmente reflitam o estado cardiovascular do paciente com SCR tipo IV.

Palavras chave: Doença Renal Crônica; Síndrome Cardiorrenal; Biomarcadores

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a growing problem in Brazil and in the world that directly impacts the social life of the individual. There have as main risk factors diabetes mellitus, hypertension, family history and age. Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with CKD, so it is of great importance that the DRC is early diagnoses to prevent complications such as the development of cardio-renal syndrome (SCR) subtype IV, since the kidneys and the heart are directly linked each other. This article reviewed the main biomarkers that aid in early diagnosis and monitoring of the DRC as well as SCR. The patient diagnosed with CKD should be evaluated in relation to the staging of their disease and the development of SCR involves a series of inflammatory mechanisms that lead to increased blood pressure, insulin resistance and infections. Currently, assessment of renal function is by estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI formula that takes into account the serum creatinine beyond the age, sex and race. Among the SCR type IV biomarkers are troponins (TnI), inflammatory markers and markers of oxidative stress, but still not well understood. That is, the monitoring of biomarkers can prevent CKD progression to the more advanced stages such as end stage renal dysfunction (ESRD) where dialysis or kidney transplantation is necessary, and the patient may develop a cardiovascular event which can be fatal. In this context, further studies are needed to obtain biomarkers that truly reflect the cardiovascular status of patients with SCR type IV.

Key words: Chronic Kidney Disease;CardiorrenalSyndrome;Biomarkers

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	7
2.1 ANATOMIA E FISILOGIA RENAL	7
2.2 Definição e Fisiopatologia da DRC	8
2.3 Estadiamento da DRC	8
2.4 Síndrome cardiorenal.....	9
2.5 Biomarcadores Renais.....	9
2.5.1 Presença de hemácias e proteínas na urina	9
2.5.2 Taxa de filtração glomerular	10
2.5.3. Taxa de filtração glomerular estimada	11
2.5.4 Creatinina sérica	12
2.5.5.Cistatina C.....	13
2.5.6 Microalbuminúria	14
2.5.7 Relação Ureia: Creatinina	14
2.6 Biomarcadores da Síndrome Cardiorrenal.....	15
2.6.1 BNP e NT pro-BNP	15
2.6.2 Marcadores de estresse oxidativo – Óxido nítrico e nitrotirosina	16
2.6.3 Angiotensina	17
2.6.4 Marcadores inflamatórios	17
2.6.5.Troponinas	18
3 Considerações finais	22
4 REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública e caracteriza-se por anormalidades na estrutura ou função dos rins por um período igual ou superior a 3 meses com implicações aos demais órgãos (MAGALHÃES; GOULART,2015). Além da perda de qualidade de vida para o paciente, a DRC gera grande impacto financeiro já que o tratamento com diálise não permite que o indivíduo esteja em sua total capacidade laborativa, afetando diretamente a previdência pública e seguridade social (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Os principais fatores de risco que podem levar um indivíduo a desenvolver a DRC são: hipertensão arterial que pode ocorrer em 75% dos pacientes em qualquer idade, *diabetes mellitus* com risco elevado para doença renal e cardíaca, insuficiência cardíaca que se associa independentemente com a diminuição da filtração glomerular, fatores genéticos uma vez que familiares de pacientes renais apresentam prevalência aumentada de hipertensão arterial, diabetes, proteinúria e doença renal (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN,2010) e o próprio avançar da idade é considerado fator de risco pois pode gerar perda da função renal(KUSUMOTA; RODRIGUES; MARQUES, 2004). Tendo conhecimento dos fatores de risco, a prevenção e o diagnóstico precoce juntamente com um tratamento apropriado podem impactar positivamente na qualidade de vida do paciente (LESSA, 2004).

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC (ELLIOTT et al. 2008). Há uma importante correlação entre o prejuízo da função renal, caracterizado pela redução da taxa de filtração glomerular, e um risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte neste grupo de pacientes (PERAZELLA; KHAN, 2006).

A síndrome cardiorenal (SCR) consiste num envolvimento interdependente entre coração e rins, a qual se caracteriza por sobrecarga de volume sanguíneo e resistência à diurese, com envolvimento posterior de outros sistemas. Embora a patogenia desta síndrome não esteja completamente elucidada, esta se baseia na conexão entre o rim e o coração,

a qual envolve o equilíbrio entre óxido nítrico, espécies reativas de oxigênio, sistema nervoso simpático, eixo renina angiotensina aldosterona e mediadores inflamatórios, em que o estresse oxidativo apresenta-se como fator de considerável relevância (MAHAPATRA et al, 2009). Conforme a classificação da SCR, quando as anomalias crônicas da função renal contribuem para a diminuição da função cardíaca, hipertrofia e aumento do risco de eventos cardiovasculares, considera-se SCR subtipo IV, ou seja, a disfunção renal antecede a SCR.

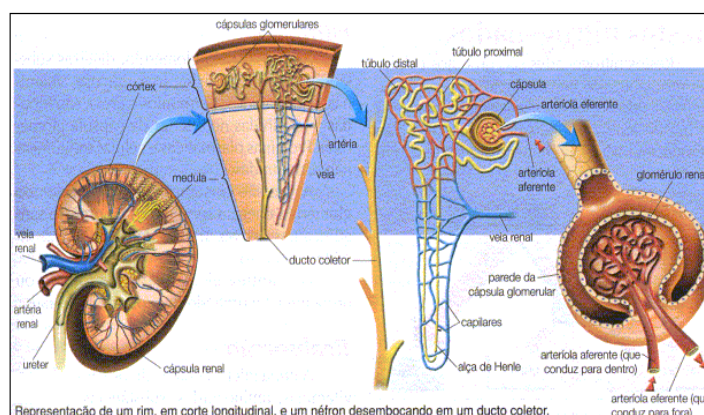
Os biomarcadores exercem um papel fundamental para diagnóstico precoce da DRC, na monitorização dos pacientes com doenças renais para evitar a progressão para estágios mais avançados e investigação de evolução para doença cardiovascular e SCR. Dentro desse contexto, o presente estudo pretendeu realizar uma revisão dos biomarcadores renais na avaliação da DRC e da SCR, abordando a fisiopatologia e as complicações relacionadas a esta patologia.

2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1 Anatomia e Fisiologia Renal

A principal função do sistema urinário é retirar do organismo, através da urina, substâncias em excesso e produtos residuais do metabolismo (MONTANARI, 2013). Os rins são órgãos pares, com forma de grãos de feijão, localizados logo acima da cintura, entre o peritônio e a parede posterior do abdômen. Pesam entre 115 e 170 gramas, variando com relação ao sexo. O rim direito situa-se normalmente um pouco abaixo do rim esquerdo devido ao posicionamento do lobo direito do fígado e o rim esquerdo é um pouco maior que o rim direito (TORTORA; DERRICKSON, 2012) conforme Figura 1.

Figura 1. Corte Longitudinal do rim e dos néfrons



Fonte: Adaptado de CHEIDA, L.E., 2002.

A unidade funcional dos rins são os néfrons, que consistem em glomérulo (ultrafiltro corpuscular arredondado) e túbulos renais: túbulo contorcido proximal, ramo descendente da alça de Henle, ramo ascendente da alça de Henle e túbulo contorcido distal, onde são realizados os processos de reabsorção e secreção tubulares do filtrado. Após o processo de formação da urina, os túbulos drenam a urina para os ductos coletores. Em geral, cada rim tem cerca de 1,5 milhões de néfrons (RIELLA, 2010).

2.2 Definição e Fisiopatologia da DRC

A doença renal crônica caracteriza-se por uma perda progressiva e irreversível da função dos néfrons (HIGA, *et al.* 2007). Em 2002, a *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) publicou uma diretriz para diagnóstico da DRC que diz que é portador de DRC o indivíduo com taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/min/1,73m² ou >60 mL/min/1,73m² juntamente com outro marcador de dano renal, podendo ser, por exemplo, proteinúria, por um período de pelo menos 3 meses (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

2.3 Estadiamento da DRC

A figura abaixo mostra a classificação prognóstica para DRC, de acordo com o *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO, 2012) considerando a TFG e albuminúria. A cor azul indica que não há DRC, se não houver outros marcadores que a definem, amarelo indica risco moderado, laranja alto risco e vermelho risco muito alto.

Figura 2. Classificação prognóstica da DRC conforme TFG e Albuminúria

Taxa de Filtração Glomerular (Categorias, descrição e faixas)			Albuminúria (categorias, descrição e faixas)		
			A1	A2	A3
			Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
G1	Normal ou aumentada	≥ 90			
G2	Levemente diminuída	60-89			
G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
G3b	Moderadamente a severamente diminuída	30-44			
G4	Severamente diminuída	15-29			
G5	Insuficiência Renal	<15			

FONTE: Adaptado de KDIGO, (2012).

2.4 Síndrome Cardiorenal

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre pacientes que estão em diálise. A taxa de mortalidade em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) por complicações cardíacas é de 10–20% maior do que em pacientes saudáveis (MIRANDA, et. al, 2009). O coração é o órgão responsável pelo bombeamento de sangue para todos os tecidos e cerca de 1200 mL/min do débito cardíaco é direcionado aos rins, existindo uma grande interdependência entre estes dois órgãos para manutenção da homeostasia (SILVA, 2013). Quando um dos dois não funciona de forma eficaz, o outro é diretamente afetado, da falta desta interação, surge a SCR. A SCR é dividida em 5 subtipos como mostra a Tabela 1. Conforme a classificação da SCR, quando as anomalias crônicas da função renal contribuem para a diminuição da função cardíaca, hipertrofia e aumento do risco de eventos cardiovasculares, considera-se SCR subtipo IV, ou seja, a disfunção renal antecede a SCR.

Tabela 1. Subtipos da SCR

Tipo	Nome	Mecanismo
Tipo 1	Síndrome Cardio renal aguda	Agravamento súbito da função cardíaca gera uma lesão aguda renal.
Tipo 2	Síndrome Cardio renal crônica	Anomalias crônicas da função cardíaca levam ao aparecimento de doença renal crônica progressiva e potencialmente permanente.
Tipo 3	Síndrome Reno Cardio aguda	Agravamento súbito da função renal gera uma lesão cardíaca aguda.
Tipo 4	Síndrome Reno Cardíaco crônica	Anomalias crônicas da função renal contribuem para a diminuição da função cardíaca, hipertrofia e aumento do risco de eventos cardiovasculares.
Tipo 5	Síndrome Cardio renal secundária	Existência de uma doença sistêmica (Diabetes mellitus, sepse, etc) contribui para uma disfunção cardíaca e renal simultaneamente.

Fonte: Adaptado de MARTINS et al. 2011

2.5 Biomarcadores Renais

2.5.1 Presença de hemácias e proteínas na urina

O exame parcial de urina é um exame simples de ser realizado e que traz informações importantes no auxílio diagnóstico de patologias do trato urinário. A presença de hematúria e proteinúria detectada pelas tiras reativas no exame químico da urina é considerada um sinal precoce de doença renal pelas diretrizes mais atuais e deve ser investigada em pacientes com histórico familiar de doença renal ou na presença de outros fatores de risco (KDIGO, 2012).

2.5.2 Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a maneira mais correta para se avaliar a função renal, pois é baseada na capacidade de depuração renal de uma determinada substância que deveria ser eliminada apenas via rins, não sendo reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais. Mas, existem algumas considerações que devem ser levadas em conta na avaliação da TFG. Em jovens e adultos, a TFG é de aproximadamente $125 \text{ mL/min/1,73m}^2$, sendo que com o avançar da idade esse valor pode sofrer um declínio de aproximadamente $10 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por década após os 40 anos de idade. Portanto, em indivíduos idosos é normal a TFG ser menor, entre $60\text{-}90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (GUIMARÃES, et al. 2007).

O padrão ouro para determinação da TFG é a inulina, uma vez que ela não se liga a nenhuma proteína plasmática, não é secretada, absorvida, sintetizada e nem metabolizada pelos rins. Com isso, toda a inulina filtrada pelos glomérulos será igual à quantidade excretada em forma de urina (NUNES, 2007). Porém, esta e outras técnicas invasivas e que utilizam radioisótopos não são aplicadas na rotina (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

A determinação da TFG pelo Clearance de Creatinina leva em consideração o valor da creatinina sérica, a creatinina urinária e o volume urinário coletado em 24 horas. A dificuldade em coletar corretamente a urina pelo período estabelecido é uma limitação importante para a correta obtenção da TFG (SILVA et al. 2010).

2.5.3. Taxa de filtração glomerular estimada

O cálculo da estimativa de filtração glomerular (TFGe) usando fórmulas matemáticas simples vem sendo bastante incentivadas, uma vez que são um método simples, rápido e viável, porém, também tem suas limitações, uma vez que foram feitos estudos em populações específicas (FELISBERTO, 2015).

Existem três fórmulas principais para estimar a taxa de filtração glomerular, conforme apresentado no Quadro 1. A primeira criada em 1976, foi a Fórmula de Cockcroft-Gault. Esta é mais simples e baseou-se somente na depuração da creatinina em pacientes caucasianos, hospitalizados, com idade entre 18 e 92 e uma correção para mulheres. Essa fórmula não se mostrou muito eficaz, pois superestima a TFG quando alguns fatores como obesidade não são levados em consideração (MAGACHO et al. 2012).

A equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) tornou-se preferida, porém, há uma preocupação com a validade do estudo, uma vez que foi desenvolvida em pacientes com DRC já conhecida e não se sabe ao certo sua confiabilidade em pacientes com outros perfis. Inicialmente, esta fórmula levava em consideração a dosagem de creatinina sérica, ureia e albumina, em seguida, ela foi adaptada mais uma vez considerando então somente a dosagem de creatina, porém, seus resultados foram tão satisfatórios quando a primeira versão (MAGACHO, et al. 2012).

Atualmente, a mais utilizada e recomendada pelas diretrizes é a fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) que utiliza as mesmas variáveis que a MDRD (idade, sexo, raça e creatina sérica), porém avaliada em um grupo de pacientes com e sem DCR (FELISBERTO, 2015).

Quadro 1. Principais Fórmulas para o Cálculo da TFGe

$\text{Cockcroft-Gault - CICr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ (se mulher)}$
$\text{MDRD - TFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr})^{1,154} \times (\text{Idade})^{0,203} \times 1,212 \text{ (Afroamericano)} \times 0,742 \text{ (Mulher)}$
$\text{CKD-EPI - TFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Cr/k}, \alpha) \times \max(\text{Cr/k}, 1) \times 1,209 \times 0,993 \text{ Idade} \times 1,018 \text{ [Mulher]} \times 1,159 \text{ [Afroamericano]}$

Fonte: Adaptado de Kirsztajn, 2007.

2.5.4 Creatinina sérica

A creatinina é um derivado de aminoácido com massa molecular de 113 Da. É produto residual da creatina e da fosfocreatina e é encontrada quase exclusivamente (90%) nos tecidos musculoesqueléticos. Geralmente, a creatinina sérica aumenta 1 a 2 mg/dia na lesão renal aguda, mas pode ultrapassar 5 mg/dia em pacientes com rabdomiólise grave em decorrência de decomposição maciça do músculo esquelético. Em pacientes com glomerulonefrite aguda e rapidamente progressiva, 90% da função renal podem ser perdidas em algumas semanas a meses devido à destruição glomerular e se manifesta como um aumento "galopante" da creatinina sérica.

A dosagem da creatinina é realizada na maior parte dos laboratórios pelo método de Jaffe (picrato alcalino), descrito em 1886. O procedimento descrito inicialmente passou por modificações, e hoje a creatinina é um marcador quase universal para a avaliação de filtração glomerular (KIRSZTAJN, 2007). O método está sujeito a interferência por glicose, frutose, piruvato, acetoacetato, ácido úrico, ácido ascórbico, cefalosporinas, ácido 5-aminolevulínico, bilirrubina e substâncias e proteínas exógenas e endógenas (nutrição parenteral). O ensaio pode superestimar a creatinina sérica em até 25%, dependendo da gravidade da disfunção renal (a diferença entre o clearance da creatinina e a TFG se expande em pacientes com TFG menores, mas seu baixo custo e simplicidade do método quando comparados com demais técnicas é o principal fator de uso (BURMEISTER, 2007). Os métodos enzimáticos são superiores ao de Jaffé e têm menos interferência, mas são afetados por 5-fluorocitosina, etansilato, dopamina, dobutamina, IgM monoclonal, nitrometano e outras substâncias. A espectrometria de massa de diluição isotópica (IDMS) é o teste padrão ouro por ser altamente específica e oferecer resultados mais precisos, mas só está disponível em laboratórios selecionados. A combinação de HPLC e IDMS também proporciona resultados altamente precisos para a creatinina sérica, mas tem disponibilidade limitada. Os métodos de HPLC têm melhor especificidade que os convencionais e são menos propensos a interferências, especialmente se combinados com desproteinização da amostra. No entanto, erros de medição podem ocorrer por

causa do viés sistemático (erro consistente resultante de diferenças de calibração entre os procedimentos de medição) e de erros aleatórios de medição, incluindo efeitos intralaboratoriais e variabilidade interlaboratorial aleatória na calibração diária (JONES, 2003) (SBN, 2016).

Como a concentração da creatinina sérica pode variar muito de indivíduo para indivíduo, uma vez que ela depende da massa muscular, que pode sofrer alterações de acordo com dieta, sexo, idade e estado de hidratação, alguns autores defendem que a dosagem de creatinina como único parâmetro de referência para avaliação da função renal deve ser utilizada com cautela, uma vez que, algumas vezes a creatinina só altera quando já houve uma redução de aproximadamente 30 % da função renal significando que a lesão renal já estava presente antes da creatinina sofrer elevação (PERES *et al.* 2013).

2.5.5. Cistatina C

As cistatinas são uma família de proteínas que em sua maioria são inibidores de proteases cisteínicas, ou seja, desempenham papel importante no catabolismo intracelular de peptídeos e proteínas no metabolismo do colágeno, além de interferir no processo de entradas nos tecidos de microrganismos e células tumorais (KIRSZTAJN, 2007).

Com peso molecular de aproximadamente 13 KDa, a cistatina é produzida em todas as células nucleadas e é livremente filtrada pelo glomérulo renal (SPANNAUS *et al.* 2011) e tem se mostrado um marcador superior a creatinina uma vez que não altera com relação a massa muscular, peso, sexo e idade (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

Embora a dosagem da cistatina C não seja tão frequente nos laboratórios devido seu alto custo, ela é uma opção para diagnóstico precoce de DRC em crianças, uma vez que estas apresentam massa muscular menor e com isso valores muito reduzidos de creatinina. Aproximadamente aos 12 meses de idade, a cistatina C atinge valores estáveis que se manterão até aproximadamente os 60 anos de idade, quando começa a apresentar – se mais elevada devido ao envelhecimento natural dos rins (OKAY, 2002).

2.5.6 Microalbuminúria

A membrana glomerular é muito delicada e permite a passagem de peptídeos e proteínas de baixo peso molecular (inferior a 10 mil dáltons). A albumina tem peso molecular de aproximadamente 60 mil dáltons e por esse motivo, um rim saudável não deve perder albumina (ALMEIDA, 2001).



A presença de microalbuminúria está frequentemente associada à elevação dos níveis de pressão arterial e prediz maior morbidade e mortalidade cardiovascular independente de outros fatores de risco. Estudo da HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) mostra que mais de 9000 participantes considerados de alto risco cardiovascular, a microalbuminúria se mostrava como fator preditivo dos principais eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) (ZANELLA, 2006).

A coleta de urina de 24 horas é o padrão para detecção de microalbuminúria, porém, pode ser feita com a primeira coleta de urina do dia, utilizando a relação albumina/creatinina, sendo que normalmente ocorre na urina a excreção de até 20 mg de albumina por grama de creatinina (SILVA et al. 2008).

2.5.7 Relação Ureia: Creatinina

A ureia é produto de excreção eliminada via rins, mas não é considerado um bom marcador renal uma vez que sofre influência direta do metabolismo das proteínas, também sendo reabsorvida em algumas situações (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Assim sendo, a avaliação da ureia não deve ser isolada e sim juntamente com a creatinina por meio da relação Ureia:Creatina (U/C). Esta relação é útil para avaliar pacientes com queda abrupta de TFG, como a ureia é reabsorvida pelo túbulo renal após a filtração, qualquer processo que estimule a reabsorção de sódio, implicará no aumento desproporcional da ureia com relação a creatinina. O Quadro 2 traz as principais causas de alterações na relação U/C que em média apresenta um valor em torno de 30.

Quadro 2. Principais Interpretações da Relação ureia:creatinina (VR=25 a 42)

 $\frac{\text{UREA}}{\text{CREA}}$	<p><u>Disfunção pré-renal</u></p> <p>Metabolismo das proteínas (dieta e estados de elevado catabolismo proteico); Perfusão glomerular reduzida (desidratação, choque hipovolêmico, ICC); Reabsorção de proteínas após hemorragia TGI</p>
<p>N</p> $\frac{\text{UREA}}{\text{CREA}}$	<p><u>Disfunção pós-renal</u></p> <p>Nefrolitíase</p> <p><u>Disfunção Renal</u></p> <p>Disfunção renal (DRC)</p>
 $\frac{\text{UREA}}{\text{CREA}}$	<p><u>Outras Situações</u></p> <p>Dieta/Jejum prolongado Doença hepática DRC c/ diálise repetida</p>

Fonte: os autores.

2.6 Biomarcadores da SCR

2.6.1 BNP e NT pro-BNP

Os peptídeos natriuréticos participam da homeostase cardiovascular e da modulação do crescimento celular, sendo produzidos de formas diferentes pelos tecidos: Tipo A, produzido pelas células atriais, tipo B pelas células musculares dos ventrículos e tipo C pela parede dos vasos. O tipo B é o de maior interesse prognóstico para doenças ventriculares. O estímulo para clivagem do pré-proBNP em proBNP se dá pelo aumento da tensão na parede ventricular e consequentemente estiramento das fibras musculares. O proBNP é novamente clivado formando o BNP e uma porção N-terminal chamada de proBNP, essas porções tem função vasodilatadores e diuréticas (ARAÚJO, 2014).

Em pacientes com algum tipo de disfunção renal, o BNP e proBNP encontra-se elevado, porém como grande parte dos pacientes com disfunção renal também apresentam insuficiência cardíaca, não se sabe ao certo se esse aumento se dá primariamente pela disfunção renal ou reflete alguma anormalidade cardíaca (FLATO et. al. 2009).

2.6.2 Marcadores de estresse oxidativo – Óxido nítrico e nitrotirosina

O estresse oxidativo pode ser denominado como uma perturbação da função celular e molecular normais, causada por um desequilíbrio na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade natural de defesa das células das células contra oxidação (OLIVEIRA, 2013).

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um desemparelhado. Até 1980, o NO era considerado apenas um poluente ambiental e potencial carcinogênico, porém, após algumas linhas de pesquisa observou-se a importância biológica do NO (DUSSE;VIEIRA; CARVALHO, 2003). É sintetizado nos seres vivos a partir da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que converte o aminoácido L-arginina a NO^+ + L-citrulina é um radical abundante que age em alguns processos biológicos como relaxamento muscular, neurotransmissão e regulação imune. Está também envolvido no processo de vasodilatação, sendo um importante regulador da pressão arterial (VASCONCELOS et al, 2007).

As isoformas de NOS são divididas em NOS constitutivas (c-NOS) que são dependentes de íons de cálcio e calmodulina e estão envolvidos com a sinalização celular e os NOS induzível (i-NOS) que não estão presentes de modo habitual e são produzidas por macrófagos e demais células ativadas por citocinas (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO,2003).

Nos rins, o NO é sintetizado fisiologicamente e exerce funções de homeostase do fluxo sanguíneo e excreção renal, experimentalmente o bloqueio de NO levou a diminuição da irrigação renal e queda na eliminação do sódio. Já na glomerulonefrite, observou-se produção exagerada de NO pela indução de i-NOS pelos macrófagos presentes nos glomérulo com infiltração leucocitária, aumento da permeabilidade vascular e consequente proteinúria (FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

A nitrotirosina é produto da ação de nitração causada por radicais livres com o ânion peroxinitrito e dióxido de nitrogênio em resíduos de proteínas como a tirosina, causando mudanças estruturais e funcionais (LA ROCA, 2013)

A calcificação vascular é um problema frequente em pacientes com doença renal crônica e a nitrotirosina pode ser exposta pelas células endoteliais causando forte expressão de receptores para toxinas urêmicas, tais como produtos finais na glicação avançada (AGE). No sistema cardiovascular, o acúmulo de AGE pode contribuir para rigidez arterial ao se ligar ao colágeno e elastina de forma desordenada (OLIVEIRA, 2013).

2.6.3 Angiotensina

Considera-se processo inflamatório qualquer resposta dada pelo organismo a algum tipo de agressão sofrida. No tecido renal, a inflamação participa ativamente dos mecanismos de progressão do dano renal levando a uma série de acontecimentos que vão desde a lesão glomerular permitindo a passagem de proteínas, ativação de neutrófilos para desencadear uma resposta imune até a formação de colágeno pelos fibroblastos, com conseqüente deposição na matriz extracelular e posterior fibrose renal (VIANNA et al. 2011).

O sistema renina-angiotensina desempenha papel importante na modulação da resposta inflamatória na doença renal e secundários acometimentos cardiovasculares frequentemente presentes em pacientes com DCR. A angiotensina e a elevação da pressão arterial podem acentuar a produção de colágeno e matriz extracelular provocando fibrose glomerular e intersticial, por isso, frequentemente são usados inibidores da enzima convertosa de angiotensina (ECA), que têm um grande potencial renoprotetor (FRANCO, 1998).

2.6.4 Marcadores inflamatórios

A inflamação é apontada como um dos conectores cardiorrenais para o desenvolvimento da síndrome cardiorrenal, apesar de seus mecanismos serem pouco compreendidos (MAHAPATRA et al, 2009).

A proteína C reativa foi a primeira proteína de resposta de fase aguda a ser descrita, produzida nos hepatócitos sob estímulos de citocinas pró-

inflamatórias principalmente a interleucina. Estudos apontam que a PCR se eleva rapidamente em processos inflamatórios e em pacientes renais esse aumento pode ser acima de 5 mg/L, onde este aumento está diretamente associado a mortalidade de origem cardiovascular (DUMMER, 2007).

As citocinas são proteínas secretadas pelos leucócitos e outras células do organismo em resposta a estímulos antigênicos. As citocinas que agem em outros leucócitos são chamadas interleucinas e estão envolvidas na apresentação de antígenos principalmente pelos linfócitos T, ou seja, especialmente no tecido renal, as citocinas são responsáveis por induzir a proliferação de células tubulares e intersticiais, sintetizar matriz celular e formar espécies reativas de oxigênio que são mecanismos de lesão renal (VIANNA, et al., 2011).

As interleucinas 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF alfa) parecem estar relacionadas com a doença cardiovascular, o aumento dessas interleucinas no sangue está associado a hipertensão não controlada, adiposidade, resistência insulínica, infecções permanentes, insuficiência cardíaca crônica e patogênese da aterosclerose (PECOITS-FILHO, 2002).

A interleucina 10 (IL-10) produzida pelos macrófagos e linfócitos tem a função de regulação do sistema imune, inibindo significativamente a expressão ou síntese de citocinas pró-inflamatórias. A diminuição da concentração plasmática de IL-10 pode ser correlacionada positivamente com uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (JÚNIOR, et al., 2009)

2.6.5. Troponinas

As troponinas são componentes estruturais dos filamentos finos, as quais exercem papel regulatório no processo de contração regulando a interação entre actina e miosina mediada por cálcio (BIMA; SIKARIS, 2012). As troponinas são: troponina T (cTnT), troponina I (cTnI) e troponina C (cTnC), assim o complexo das troponinas consiste em três subunidades: TnC à qual se liga o Ca^{++} , TnI que inibe a atividade de ATPase do complexo actina-miosina e TnT, que interage com a tropomiosina (BENTO et al. 2010; KATRUKHA, 2013)

As isoformas cTnT e cTnI são específicas para o miocárdio, diferente da TnC, o que torna estes marcadores altamente específicos para diferenciar entre uma injúria muscular cardíaca e outros tipos de lesão muscular. As troponinas cTnI e cTnT estão distribuídas nos cardiomiócitos entre dois compartimentos sendo que o componente estrutural do sarcômero corresponde à maior parte. O subtipo cTnT também se apresenta como componente citoplasmático, representando 4 a 6 % do total. Ambos os marcadores apresentam padrões semelhantes de liberação plasmática em situações de dano ao miocárdio. Quando ocorre injúria miocárdica reversível o componente citosólico de troponina é liberado na circulação. O estresse celular prolongado pode provocar danos irreversíveis aos cardiomiócitos e consequente liberação plasmática tanto da porção citosólica como da porção estrutural das troponinas (LEWANDROWSKI; CHEN; JANUZZI, 2002; HICKMAN et al, 2010; BIMA; SIKARIS, 2012).

A liberação do *pool* citosólico de troponina dos cardiomiócitos aparentemente é responsável pela detecção recente de troponina cardíaca após a injúria. Concentrações de troponina cardíaca são semelhantes às de CK-MB se for considerado apenas o *pool* citoplasmático (liberação recente). Assim, a elevada sensibilidade clínica das troponinas cardíacas resulta do fato de que grande parte deste *pool* alcança a circulação após a injúria celular. A liberação subsequente cTn é proveniente do *pool* estrutural, o que em parte justifica a prolongada permanência deste marcador na circulação perante à curta meia vida da proteína, observada após a injeção de formas purificadas em animais (JAFFE; WU, 2012).

Durante o processo de contração muscular, após a ligação da troponina ao cálcio ocorrem mudanças na estrutura, as quais permitem que ocorra a interação ATP dependente entre actina e miosina, fazendo a contração das fibras musculares. As modificações nas isoformas das troponinas cardíacas, ligações alternativas e modificações pós traducionais do complexo das troponinas permitem o fino ajuste da contração cardíaca. Esta proteína é alvo de alguns fármacos cardiotônicos, usados no tratamento de falência cardíaca. Certas mutações nos genes da troponina podem levar ao desenvolvimento de uma série de miocardiopatias. As isoformas cTnI e cTnT específicas do tecido

muscular cardíaco têm sido usadas como auxiliares no diagnóstico de patologias que envolvem necrose dos cardiomiócitos, como no infarto agudo do miocárdio (KATRUKHA, 2013).

As isoformas cTnI e cTnT não são detectadas normalmente no sangue de indivíduos saudáveis e elevações significativas normalmente caracterizam uma resposta à necrose do miocárdio. Pacientes com elevação de troponina, mas não de CK-MB podem exibir zonas microscópicas de necrose no miocárdio, o que caracteriza um tipo de lesão chamado de microinfarto. Também é observada uma relação quantitativa entre a medida de troponina cardíaca no sangue e o risco de morte em pacientes com síndrome coronariana aguda (LEWANDROWSKI; CHEN; JANUZZI, 2002).

A alta sensibilidade dos marcadores cTnT e cTnI, pode ser explicada pela elevada concentração no interior dos cardiomiócitos (6mg/g de tecido para cTnI e 10mg/g de tecido para cTnT) especialmente comparada com a concentração de outros marcadores de lesão cardíaca, como é o caso da CK-MB, que se apresenta na concentração de aproximadamente 1,4 mg/g de tecido. Os marcadores cTnT e cTnI podem ser considerados marcadores bioquímicos cardíacos ideais, uma vez que são expressos exclusivamente no tecido cardíaco, ficando ausentes em outros tecidos. São liberadas em padrão linear após a injúria, com um longo tempo de meia vida (dias) e podem ser medidas através de ferramentas práticas e acessíveis (BIMA; SIKARIS, 2012).

Um dos mecanismos mais importantes na regulação do funcionamento das proteínas é a sua fosforilação. As subunidades cTnT e cTnI podem ser fosforiladas por várias quinases, havendo considerável efeito em suas estruturas e propriedades. Danos aos mecanismos de fosforilação das troponinas estão associados com diferentes patologias do músculo cardíaco, o que confirma o papel de tais modificações nas funções do complexo das troponinas (KATRUKHA, 2013).

A isoforma I (cTnI) tem uma cauda pós traducional de 32 aminoácidos em seu amino terminal. Tal sequência apresenta 42% e 45% de diferença com as sequências das outras isoformas, T e C respectivamente, o que tornou possível a geração de anticorpos monoclonais altamente específicos sem reação cruzada com isoformas não cardíacas (BABUIN; JAFFE, 2005).

A medida dos níveis séricos de cTnI é frequentemente usada para determinar a presença de isquemia miocárdica em pacientes hospitalizados com um diagnóstico primário não relacionado à doença cardíaca (TOTA-MAHARAJ et al, 2014).

No que se refere à relevância clínica das troponinas no contexto da DRC, as dosagens de biomarcadores específicos do miocárdio (cTnI e cTnT) são apontadas como os testes não invasivos mais importantes para avaliar o impacto da insuficiência renal sobre o coração (PARSA; ABDOLAH; MAHDAVIMAZDEH, 2012). Elevações na cTnI não associadas à síndrome coronariana aguda são comuns em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5, sendo que há um aumento da mortalidade na presença de altas concentrações de cTnI neste grupo de indivíduos (FLORES-SOLÍS; HERNÁNDEZ-DOMÍNGUEZ, 2014).

Em estudo realizado por Donnino et al (2008) em 113 pacientes em estágio avançado da DRC, os quais estavam em diálise e eram assintomáticos para DCV, foram avaliados os níveis séricos de cTnI, sendo que estes não se apresentaram falsamente elevados neste grupo de pacientes. Assim, a determinação da cTnI pode ser usada como um bom marcador de injúria miocárdica na situação de DRC avançada (DONNINO et al., 2008).

Os níveis elevados de cTnI aparentam ser bons indicadores de injúria miocárdica na insuficiência cardíaca em pacientes com DRC sem síndrome coronariana aguda. E, o aumento nos níveis de troponinas cardíacas está associado com uma menor fração de ejeção, e a um maior espessamento da parede posterior do ventrículo esquerdo em pacientes com DRC (CHEN et al, 2013).

Em pacientes com DRC, a presença de troponinas, principalmente de cTnT é frequentemente elevada, mas os mecanismos envolvidos não estão bem elucidados, uma vez que são encontrados pacientes com DRC com valores elevados de troponina mas sem evidência de lesão do miocárdio (DIONÍSIO, 2015).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC é considerada como um problema de saúde pública, com tratamento oneroso além da redução da qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, é de grande importância que seja diagnosticada precocemente e que tenha um tratamento eficaz para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida e não evolua para quadros mais graves como a doença renal em estágio terminal (ESRD) e com o comprometimento do sistema cardiovascular como a SCR tipo IV.

Existem diversos biomarcadores que auxiliam nesse processo, a creatinina é o exame laboratorial mais comum, de baixo custo e rápida realização, porém deve ser utilizada com cautela, uma vez que pode demorar a elevar-se mesmo em pacientes com DCR e varia muito com estado nutricional, peso, sexo e idade. Atualmente, sugere-se a determinação da função renal pela TFG_e (CKD-EPI em ml/min/SC) utilizando a creatinina sérica levando-se em conta sexo, raça e idade.

Dentre os biomarcadores da SCR tipo IV encontram-se troponinas (TnI), marcadores inflamatórios e marcadores de estresse oxidativo, mas ainda não bem elucidados. Ou seja, o acompanhamento dos biomarcadores pode evitar que a DRC evolua para estágios mais avançados como a doença renal em estágio terminal, onde se faz necessária a diálise ou transplante renal, e que o paciente venha a desenvolver um evento cardiovascular que pode ser fatal. Dentro deste contexto, mais estudos são necessários para se obter biomarcadores que realmente reflitam o estado cardiovascular do paciente com SCR tipo IV.

4 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. A. de. Microalbuminúria como marcador precoce de comprometimento da função renal. **RevBrasHipertens**v.8, n.3, 2001.

ARAÚJO, A. A. de. **Papel do Peptídeo Natriurético NT pro-BNP no diagnóstico da insuficiência cardíaca em idosos.** pg. 68. Tese de Doutorado, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa De Pós-Graduação Em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre, 2014,

BABUIN, L.; JAFFE, A .F. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. **CMAJ**, v. 173(10), p.191-202, 2005.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J. bras. nefrol**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevBUMONTenível e tratável. **Ver AssocMedBras**, v. 56, n. 2, p. 248-53, 2010.

BENTO, A., VASCONCELOS, J., AGUIAR, C., CAEIRO, A., JARA, A.As troponinas também enganam! A propósito de um caso clínico. **Rev Port Cardiol**, v. 29, n. 09, p. 1419-1423, 2010.

BIMA, A; SIKARIS. K. Towards appreciating appropriate clinical responses to highly sensitive cardiac troponin assays. **Intern. Med. J.**, v. 42 (5), p.16-22, 2012.

BURMEISTER, C. P. N. Creatinina plasmática normal significa função renal normal? Does normal serumcreatininemeans normal renal function? **Revista da AMRIGS**, v. 51, n. 2, p. 114-120, 2007.

CHEN, S.; HUANG, C.; WU, B.; LIAN, X.; MEI, X.; WAN, J. Cardiac Troponin I in Non- Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. **PLoS ONE**, v. 8(12), p. 1-7, 2013.

CHEIDA, L.E. **Biologia Integrada**, 1 ed. Editora: FTD: São Paulo, 2002.

DIONÍSIO, L. M.**Determinação de biomarcadores para avaliação de um modelo experimental de miocardiopatiaurêmica.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

DONNINO, M. W.; KARRIEM-NORWOOD, V.; RIVERS, E. P.; GUPTA, A.; NGUYEN, H. B.; JACOBSEN G.; MCCORD, J.; TOMLANOVICH, M. C. **Prevalence of Elevated Troponin I in End-stage Renal Disease Patients**

Receiving Hemodialysis. *Academic Emergency Medicine*, v. 11(9), p. 979-981, 2008.

DUMMER, C. D.; THOMÉ, F. S.; VERONESE, F. J. V.. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. **Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo.** Vol. 53, n. 5 (set./out. 2007), p. 446-450, 2007.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. das G. Revisão sobre óxido nítrico. **J BrasPatolMedLab**, v. 39, n. 4, p. 435-50, 2003.

ELLIOTT, P., ANDERSSON, B., ARBUSTINI, E., BILINSKA, Z., CECCHI, F., CHARRON, P., MONSERRAT, L. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. **European Heart Journal**, v.29, p. 270–276, 2008.

FELISBERTO, M. Comparação das equações MDRD e CKD-EPI na estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos e hipertensos não diagnosticados com doença renal crônica atendidos em ambulatório de um hospital universitário. **RBAC**, v. 47, n. 4, p. 147-52, 2015.

FILHO, R. F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 265-271, 2000.

FLATO, U. A. P., SLHESSARENKO, J. R., GUIMARÃES, H. P., GOMES, R. S., & LOPES, R. D. Peptídeo natriurético na emergência: quando usar? **RevBrasClinMed**, v. 7, p. 398-405, 2009.

FLORES-SOLÍS, L.M.; HERNÁNDEZ-DOMÍNGUEZ, J.L. Cardiac troponin I in patients with chronic kidney disease stage 3 to 5 in conditions other than acute coronary syndrome. **ClinLab**, v. 60(2), p.281-290, 2014.

FRANCO, R. J. daS.. Proteção renal durante o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina. **Rev. bras. hipertens**, v. 5, n. 2, p. 110-9, 1998.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M., Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal?. **J. bras. nefrol**, v. 33, n. 2, p. 261-267, 2011.

GUIMARÃES, J., BASTOS, M., MELO, M., CARVALHEIRO, M. Nefropatia diabética: taxa de filtração glomerular calculada e estimada. **Acta MedPort**; V. 20: 145-150, 2007

HICKMAN, P.E.; POTTER, J.M.; ARONEY, C.KOERBIN, G.; SOUTHCOTT, E.; WU, A.H. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. **ClinChimActa**, v.411, p. 318–23, 2010.

HIGA, K., KOST, M. T., SOARES, D. M., MORAIS, M. C. D., POLINS, B. R. G. Qualidade de vida de pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise. **Acta Paul Enferm**, v. 21, n. especial, 2008.

JAFFE, A. S.; WU, A. H. B. Troponin Release - Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? **Clinical Chemistry**, v. 58, p.148–150, 2012.

JONES G. R. D., LIM E. The National Kidney Foundation guideline on estimation of the glomerular filtration rate. **ClinBiochem Rev**. V. 24:95-98, 2003.

JÚNIOR, M. L. B. LOPES R. D., SEELENDER M. C. L., LOPES A. C. Efeito Anti-inflamatório do Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca: Papel do TNF- α e da IL-10. **ArqBrasCardiol**. v.93(6) : 692-700, 2009.

KATRUKHA, I. A. Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions. **Biochemistry (Moscow)**, v. 78, No. 13, p. 1447-1465, 2013.

KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Journal of the International Society of Nephrology**, v. 3 (1), 2012.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo da filtração glomerular. **J Bras. Patol. Med. Lab**, v. 43, n. 4, p. 257-264, 2007.

KUSUMOTA, L.; RODRIGUES, R. A. P.; MARQUES, S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. **Rev Latino-Americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 525-532, 2004.

LA ROCA, R. L. R. F. **Expressão de iNOS, COX-2, GLUT1, e Nitrotirosina como biomarcadores preditivos da evolução do adenocarcinoma prostático em pacientes com margens positivas pós-prostatectomia radical**. pg. 141. Tese de Doutorado. Pós-Graduação em Ciências. Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2013.

LESSA, I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 7, n. 2, p. 176-86, 2004.

LEWANDROWSKI, K.; CHEN, A.; JANUZZI, J. Cardiac Markers for Myocardial Infarction :A Brief Review. **Am J ClinPathol**, v. 118(1), p. S93-S99, 2002.

MAGACHO, E. J. D. C., PEREIRA, Â. C., MANSUR, H. N., BASTOS, M. G. Nomogram for estimation of glomerular filtration rate based on the CKD-EPI formula. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 3, p. 313-315, 2012.

MAGALHAES, F.G.; GOULART, R.M.M. Doença renal crônica e tratamento em idosos: uma revisão integrativa. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 679-692, set. 2015 .

MAHAPATRA, H. S.; LALMALSAWMA, R.; SINGH, N. P.; KUMAR, M.; TIWARI S. C. Cardiorenal Syndrome. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 3 (2), p. 61-70, 2009.

MARTINS, H., PEDRO N., CASTELLANO, M. MONTEIRO, P., MOURA, J. J., PROVIDÊNCIA, L. A. Síndrome Cardio-Renal: os desafios no tratamento da insuficiência cardíaca. **Acta MedPort**, V. 24: 285-292, 2011.

MIRANDA, S. P., MACEDO, R. N., JÚNIOR, G. B. S., & DAHER, E. F. Síndrome cardiorrenal: fisiopatologia e tratamento. **Ver. Assoc. Med. Bras**, v. 55, n. 1, p. 89-94, 2009.

MONTANARI, T. **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas prática**. p. 139-145, 2013

NUNES, Gérson L da S.. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev Bras Hipertensos**, v. 14, n. 3, p. 162-166, 2007.

OKAY, T. S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. **Rev. da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 2, p. 112-113, 2002.

OLIVEIRA, R. B. de. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 147-161, 2013.

PARSA, A. F. Z.; ABDOLAH, A.; MAHDAVIMAZDEH, M. Is cardiac biomarkers and left ventricular function affected by chronic kidney disease? **Indian heart journal**, v. 64, p. 479-483, 2012.

PECOITS-FILHO, R., STENVINKEL, P., LINDHOLM, B., BERGSTRÖM, J., NORONHA, I., & ABENSUR, H. Revisão: desnutrição, inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 24, n. 3, p. 136-46, 2002.

PERAZELLA, M. A; KHAN, S. Increased Mortality in Chronic Kidney Disease: A Call to Action. **Am J Med Sci**, v. 331(3), p.150–153, 2006.

PERES, L. A. B., CUNHA JÚNIOR, A. D. D., SCHÄFER, A. J., SILVA, A. L. D., GASPAR, A. D., SCARPARI, D. F., OLIVEIRA, T. F. T. D. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J. bras.nefrol**, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. Editora: GEN - Grupo Editorial Nacional Participacoes S/A. Ed. 5, 2010.

SILVA, A. B.T., MOLINA, M. D. C. B., MILL, J. G., RODRIGUES, S. L., BALDO, M. P., PIMENTEL, E. B. Correlação entre a depuração plasmática de creatinina utilizando urina coletada durante 24 horas e 12 horas **J. Bras. Nefrol.**, v. 32, n. 2, p. 165-172,, 2010.

SILVA, A. R. D. da. **Síndrome cardiorenal: diagnóstico e terapêuticas atuais**. 2013. Dissertação. Mestrado em Medicina. Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde, Covilhã, 2013.

SILVA, R. P., CISNE, K., OLIVEIRA, J. M. D., KUBRUSLY, M., SOBRINHO, C. R. M. R., ANDRADE, P. J. N. Dosagem de microalbuminúria em hipertensos e em pacientes portadores de doença coronariana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 2, p. 108-113, 2008.

SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Disponível em: www.sbn.org.br Acesso:10 de setembro de 2016.

SODRÉ, F.L.; COSTA, J.C.B.; LIMA, J.C.C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial:[revisão]. **J. bras. patol. med. lab**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SPANANUS, K. S., KOLLERITS, B., RITZ, E., HERSBERGER, M., KRONENBERG, F., VON ECKARDSTEIN, A. Creatinina sérica, cistatina C e proteína β -traço no estadiamentodisgnóstico e na predição da progressão da doença renal crônica não diabética. **J. bras. patol. med. lab**, v. 47, n. 1, p. 13-23, 2011.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. Artmed Editora, 2012.

TOTA-MAHARAJ, R.; PERERA, B.; MURRAY, J.; PETRINI, J.; KELLER, A. M. Impact of Troponin Testing in Noncardiac Admissions. **Critical Pathways in Cardiology**, v.13(4), p. 147-151, 2014.

VASCONCELOS, S. M. L. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química nova. São Paulo. Vol. 30, n. 5, p. 1323-1338**, 2007.

VIANNA, H. R., SOARES, C. M. B. M., TAVARES, M. S., TEIXEIRA, M. M., SILVA, A. C. S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **J. bras. nefrol**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

ZANELLA, M. T. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 50, n. 2, p. 313-321, 2006.