



NEFROLOGIA INTENSIVA SOB A PERSPECTIVA DA PESQUISA TRANSLACIONAL: REVISÃO NARRATIVA NA FRONTEIRA DO CONHECIMENTO

INTENSIVE NEPHROLOGY FROM THE PERSPECTIVE OF TRANSLATIONAL RESEARCH: NARRATIVE REVIEW AT THE FRONTIER OF KNOWLEDGE

Klinger Ricardo Dantas Pinto ¹

Manuscrito recebido em: 21 de fevereiro de 2022.

Aprovado em: 13 de julho de 2023.

Publicado em: 28 de dezembro de 2023.

Resumo

Introdução: A nefrologia intensiva contempla patologias renais que acometem pacientes críticos sob cuidados intensivos e por ser uma área recente do conhecimento, ainda carece de estudos que explorem alternativas de diagnóstico e tratamento, além do melhor entendimento fisiopatológico das lesões renais nesse nível de cuidado, evidenciando oportunidades para a aplicação da pesquisa translacional. **Objetivo:** A presente revisão visa delimitar o atual estado da arte e entender onde estão as fronteiras do conhecimento na nefrologia intensiva, em seus aspectos diagnóstico, terapêutico e de perspectivas futuras.

Métodos: Este estudo trata-se de uma revisão narrativa que realizou ampla pesquisa na literatura, incluindo obras de referência no tema e bases de dados (PubMed Medline, Google Academics, Scielo e LILACS) selecionando artigos com potencial aplicação na comunidade e compilou os resultados de modo estruturado. Utilizados como descritores nas bases: nefrologia, biomarcadores, pesquisa translacional e injúria renal aguda e os idiomas delimitados foram o inglês e o português com enfoque sobre os limiares do diagnóstico, tratamento e as expectativas de emprego desses fundamentos. **Resultados:** Atualização sobre os biomarcadores em evidência nas pesquisas, como o Kim-1, além das opções contemporâneas de tratamento por intervenção no metabolismo celular, na modulação de proteínas, na prescrição de antioxidantes ou antiapoptóticos, na utilização de novos fármacos e ainda as atuais discussões da terapia substitutiva renal no ambiente de cuidado intensivo.

Conclusão: Esta revisão narrativa possibilitou um entendimento do presente momento da nefrologia intensiva, uso de novos biomarcadores e as fronteiras que necessitam ampliar as pesquisas translacionais para o benefício dos pacientes.

Palavras-chave: Nefrologia; Biomarcadores Farmacológicos; Pesquisa Translacional Biomédica.

Abstract

Introduction: Intensive nephrology contemplates renal pathologies that affect critically ill patients under intensive care and, as it is an recent area of knowledge, it still demands studies that explore alternatives for diagnosis and treatment, in addition to a better pathophysiological understanding of kidney injuries in this level of care, highlighting opportunities for the application of translational research. **Objective:** This review aims to delimit the current state of the art and understand where are the frontiers of knowledge in intensive nephrology, in its

¹ Mestre em Pesquisa Clínica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Médico no Hospital da Universidade de Brasília.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-9080> Email: klingerp@yahoo.com



diagnostic, therapeutic aspects and future perspectives. **Methodology:** This study is a narrative review that carried out extensive research in the literature, including reference papers and databases (PubMed Medline, Google Academics, Scielo and LILACS), selecting articles with potential application in the community and compiling the results in a structured way. They were used as descriptors in the bases: nephrology, biomarkers, translational research and acute kidney injury and the delimited languages were english and portuguese with a focus on the thresholds of diagnosis, treatment and the expectations of using these fundamentals. **Results:** Update on biomarkers in evidence, such as Kim-1, in addition to contemporary treatment options for intervention in cell metabolism, protein modulation, prescription of antioxidants or anti-apoptotics, use of new drugs and even current ones discussions of renal replacement therapy in the intensive care setting. **Conclusion:** This narrative review enabled an understanding of the present moment in intensive nephrology, the use of new biomarkers and the frontiers that need to expand translational research for the benefit of patients.

Keywords: Nephrology; Biomarkers; Translational Research.

INTRODUÇÃO

A pesquisa translacional caracteriza-se por ser uma área multidisciplinar da investigação médica e resulta do desafio de transportar para a comunidade os conhecimentos adquiridos na bancada da pesquisa básica, aliados às aplicações clínicas à beira do leito. A *European Society for Translational Medicine* enfatiza o pilar “comunidade” como um parceiro-chave e maior beneficiário de todas as intervenções da medicina translacional ¹.

A nefrologia intensiva identifica-se como uma das áreas de atuação da nefrologia que envolve temas em interface com a medicina intensiva ². Por ser uma ciência de surgimento recente, corroborada pela maior utilização dessa nomenclatura somente ao final da década de 1990, a própria temática da nefrologia intensiva está nas fronteiras do conhecimento entre a nefrologia e a medicina Intensiva. Ressaltando assim a contemporaneidade do assunto e a pertinência dos seus temas para o desenvolvimento da pesquisa translacional.

As disfunções renais agudas em pacientes criticamente enfermos compõem o maior espectro de ação da nefrologia intensiva, porém, essa área também estuda a terapia renal substitutiva (TRS) nas unidades de terapia intensiva (UTI), a hipertensão arterial renovascular no paciente crítico, os distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos de instalação aguda e as medidas de nefroproteção no ambiente de UTI. Participa também das discussões acerca da limitação do suporte clínico e terminalidade do paciente.



A pesquisa translacional tem o potencial para promover a individualização da abordagem na nefrologia intensiva, pois a descoberta de um novo marcador poderia auxiliar na decisão para o início da TRS ou o achado de um novo receptor celular motivaria o desenvolvimento de drogas para o tratamento da disfunção renal. Possibilita assim personalizar o cuidado do paciente renal com os conhecimentos obtidos desde a fase experimental da pesquisa.

No entanto, onde estamos no estado da arte da nefrologia intensiva? Quais áreas da pesquisa ainda não evidenciaram uma translação do conhecimento para o foco na comunidade? Adiante, essas análises serão apresentadas para a construção de um entendimento.

A presente revisão objetiva delimitar o atual estado da arte e entender onde estão as fronteiras do conhecimento na nefrologia intensiva, em seus aspectos diagnóstico, terapêutico e de perspectivas futuras.

METODOLOGIA

A pesquisa para a elaboração desta revisão narrativa reuniu os conhecimentos de obras de referência acerca do tema da nefrologia intensiva e pesquisa translacional, além da busca nas bases de dados (PubMed Medline, Google Academics, Scielo e LILACS) utilizando os termos descritores nefrologia, biomarcadores, pesquisa translacional e injúria renal aguda. Os idiomas delimitados para a pesquisa foram o inglês e o português com preferência para publicações dos últimos 05 anos, porém, sem limitação temporal.

As informações resultantes foram coletadas e compiladas nas temáticas estado da arte, fronteiras do diagnóstico, fronteiras do tratamento e perspectivas futuras para aplicação do conhecimento, de modo a facilitar a compreensão e a apresentação do conteúdo em questão.

ESTADO DA ARTE NA NEFROLOGIA INTENSIVA

- Lesão renal aguda



A lesão renal aguda (LRA) é a principal condição clínica de interesse da Nefrologia Intensiva, cuja terminologia reporta-se ao dano e injúria, mas não somente à fase avançada de insuficiência classicamente empregada. Portanto, o que define essa condição é a redução da função e não a deterioração estrutural associada.

Os fatores de risco que desencadeiam a síndrome e suas medidas de prevenção são bem consolidados e conhecidos na literatura. Os estágios de LRA baseados nos níveis de creatinina sérica e no débito urinário constituem a classificação do KDIGO ³ (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

Do ponto de vista terapêutico, o protocolo de ressuscitação volêmica, em casos de choque ou hipoperfusão, bem como o uso de vasopressores e inotrópicos buscando níveis adequados de pressão e perfusão são estratégias consolidadas na prática à beira leito. Destaca-se que tratamento com fenoldopam, peptídeo natriurético atrial, fator de crescimento *insulina-like* e doses “renais” de dopamina tem ineficácia comprovada na nefrologia intensiva ⁴.

- Seps e Microcirculação: Origens da LRA?

Diferentes mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na hipoperfusão e na disfunção de múltiplos órgãos e sistemas causados pela sepse, contudo, o principal enfoque está na microcirculação, relacionada à formação de trombos, alterações endoteliais e edema intersticial ². Nesse âmbito, destaca-se a ação neuro-humoral do óxido nítrico, que contribui com a vasodilatação sistêmica nos estados de sepse e resulta em *shunts* vasculares patológicos ⁵.

Por contraposição, existe uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona buscando uma vasoconstrição compensatória na sepse. Essa ação, mesmo sem um poderoso efeito sistêmico, induz à vasoconstrição renal e cursa com o agravamento e evolução para a insuficiência renal aguda. A presente sequência de eventos demonstra a participação do óxido nítrico nos processos de LRA.

FRONTEIRAS DO DIAGNÓSTICO



As condições limítrofes ainda são um desafio quanto à classificação e diagnóstico na nefrologia intensiva. Exemplificando, citam-se os eventos clínicos de perda progressiva da função renal de forma mais acelerada, porém, em um período acima de 03 meses, o que não caracterizaria um curso crônico e estaria além do escopo da LRA. Essas condições seriam descritas como situações subagudas no contexto atual. Outrossim, a baixa sensibilidade e especificidade dos clássicos marcadores de lesão renal incentivam as pesquisas por novas alternativas para o acervo diagnóstico.

- Biomarcadores

O desafio de identificar a lesão renal aguda subclínica, antes do surgimento da insuficiência renal, é uma das motivações para o estudo dos biomarcadores. Estes evidenciam um bom valor prognóstico na nefrologia intensiva, porém, carecem da aplicação translacional de seus achados.

A seguir, elencam-se os principais biomarcadores motivadores de pesquisas e citam-se as lacunas existentes nos respectivos estudos que limitam a disseminação de sua utilização clínica na comunidade:

1. KIM-1 (*Kidney injury molecule 1*):

Essa glicoproteína foi alvo de estudos quanto à sua elevação em quadros de isquemia renal ou nefrotoxicidade, porém, ainda existem poucos estudos quanto à aplicabilidade da KIM-1 em pacientes sépticos. Do mesmo modo, a utilidade da sua mensuração sérica também necessita de validação, pois a maioria das pesquisas utiliza o nível urinário como parâmetro, principalmente em modelos animais. Interpretações promissoras têm surgido, quanto à possibilidade de usar a KIM-1 como um marcador de inflamação na sepse, antevendo o momento de início da LRA, dosado tanto em nível sérico quanto urinário. Porém a sua utilidade em prever severidade ainda é limitada⁶ e essas lacunas são oportunidades para a pesquisa translacional.

2. NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*):



Proteína ligada à gelatinase em grânulos de neutrófilos, a NGAL tem como hiato nas pesquisas a diversidade das populações estudadas, fato que não permitiu estabelecer quem seria beneficiado com a sua utilização. Ademais, o modo ideal para a sua mensuração (plasmático ou urinário) também não possui consenso na literatura.

3. IL-18 (Interleucina 18):

Apresentada como uma citocina pró-inflamatória, a IL-18 tem papel ativo na atividade inflamatória e aparenta ter participação nos processos de LRA, algo observado em pesquisas experimentais. O proveito de sua medição nos estados de sepse ainda está em aberto, posto que alguns estudos a relacionam com gravidade e prognóstico da LRA relacionada à sepse, porém a sua função preditora ou diagnóstica ainda é incerta e carece de validação ⁷.

4. Cistatina C:

Inibidora da protease da cistina tecidual, a Cistatina C é alvo de pesquisas quanto à sua capacidade de medir a função renal com maior acurácia comparativamente à creatinina. As fronteiras das pesquisas dessa proteína estão no estabelecimento de parâmetro e validação para a sua utilização em quadros de LRA por sepse, na definição do meio ideal para coleta (sérico ou urinário?) e na sua predição para a recuperação da função renal ⁸.

5. L-FABP (*Liver fatty-acid binding proteins*):

Proteínas citoplasmáticas expressas em células que metabolizam os ácidos graxos, as L-FABP tem sido estudadas como um marcador precoce de LRA. Em modelo animal, as L-FABP aparentam refletir o grau de hipóxia renal e a evolução para doença crônica ⁹, porém esses dados necessitam de translação para a prática da nefrologia intensiva.

6. NAG (N-acetil-D-glucosaminidase):

Integrante do grupo das enzimas tubulares urinárias, a NAG apresenta grande sensibilidade para a percepção da LRA em pacientes críticos, antecedendo a elevação da creatinina em 12-14 dias ¹⁰. Ainda existem lacunas nas pesquisas sobre quais seriam os valores de referência para o diagnóstico diferencial entre LRA pré-renal e renal.



7. FGF23 (*Fibroblast growth factor 23*):

Apesar do conhecimento de que o FGF23 se eleva paulatinamente à medida em que há a progressão da LRA para um grau de insuficiência ¹¹, ainda não é notório se o FGF23 é somente um marcador de severidade de doença ou se também contribui para os efeitos adversos nos pacientes críticos. Assim, são necessários estudos clínicos translacionais na prática da nefrologia intensiva.

As opções de biomarcadores para a nefrologia intensiva ainda abrangem a *retinol binding protein* (RBP), a alfa-glutathione S-transferase (alfa-GST), pi-glutathione S-transferase (pi-GST) e a alanina-aminopeptidase (AAP), com distintas fases de pesquisa e aplicação entre elas. A tabela 1 contempla os biomarcadores renais utilizados na nefrologia intensiva e suas respectivas classes.

Tabela 1: Biomarcadores na Nefrologia Intensiva.

CLASSES DE BIOMARCADORES	IDENTIFICAÇÃO
Proteínas <i>up-regulated</i>	NGAL ¹ , KIM-1 ² , IL-18 ³ , FGF23 ⁴ e L-FABP ⁵
Proteínas de baixo peso molecular	Cistatina C urinária e RBP ⁶
Enzimas	NAG ⁷ , alfa-GST ⁸ , pi-GST ⁹ e AAP ¹⁰

¹Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica, ²*Kidney injury molecule*, ³Interleucina 18, ⁴*Fibroblast growth factor 23*, ⁵*Liver-type fatty acid-binding protein*, ⁶*Retinol binding protein*, ⁷N-acetil-B-D-glucosaminidase, ⁸*Alpha-glutathione s-transferase*, ⁹*Pi-glutathione s-transferase* e ¹⁰Alanina aminopeptidase. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Uma outra fronteira atual de destaque no apoio diagnóstico com os biomarcadores renais é a medição do estresse celular, antes mesmo que ocorra o dano celular, pois medir a parada do ciclo celular como um mecanismo de defesa à agressão aguda poderia auxiliar na instituição de uma terapia precoce, suprimindo a cascata de efeitos deletérios ao rim. Nessa linha, temos a combinação do *tissue inhibitor of metalloproteinases-2* (TIMP-2) com a *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFBP7) ¹² que ainda necessitam de maiores pesquisas para analisarem a sua acurácia e aplicação diagnóstica na comunidade.

Avaliando-se todo esse arsenal apresentado, convém citar que uma das estratégias estudadas para a utilização dos biomarcadores é empregar um painel de biomarcadores ao longo da evolução da LRA e não somente um único marcador. Objetivam-se com isso a identificação da fase evolutiva, a possibilidade terapêutica e o prognóstico dessa condição. Elaborar, validar e implementar esse painel também é um desafio para a prática clínica.



Questões limitantes para a ampla utilização desses biomarcadores na nefrologia intensiva ainda necessitam ser respondidas e caracterizam possibilidades para o uso translacional do conhecimento: Qual o melhor biomarcador quando a data do insulto que levou à LRA é desconhecida? Na associação de comorbidades (sepse, doença renal crônica...) qual o melhor biomarcador de LRA? Qual a especificidade do biomarcador quanto à etiologia do dano renal? Que tipo de biomarcador auxiliaria na estratificação de risco para prever gravidade? O biomarcador é de fácil mensuração e possui custo acessível para uso em larga escala?

Alcançar respostas e evidências são metas que instigam e motivam a pesquisa translacional.

FRONTEIRAS DO TRATAMENTO

As lacunas do tratamento na Nefrologia Intensiva ficam evidentes quando estabelecemos um pressuposto: Ainda que um biomarcador seja capaz de identificar a LRA precocemente, mesmo assim não haveria uma terapia específica para o tratamento de uma lesão renal de etiologia séptica ou tóxica. Essa premissa é um dos motivadores para buscarmos nas bancadas das pesquisas básicas as possibilidades de emprego clínico de novos tratamentos.

- Metabolismo Celular

O entendimento de que a célula necessita de energia para o crescimento, multiplicação e o exercício de suas funções é algo consolidado, assim como os processos moleculares e bioquímicos para gerar energia são conhecidos. Porém, é recente a noção de modificação da atividade metabólica celular através da modulação de seus programas transcricionais e da regulação de suas atividades energéticas, sendo um dos focos atuais de estudos sobre a terapia ¹³.

Atualmente, as proteínas mais estudadas como sensores metabólicos da atividade inflamatória e com potencial para intervenção terapêutica na Nefrologia Intensiva são:

1.mTOR (proteína-alvo da rapamicina em mamíferos):



Apresenta-se em complexos mTORC1 e mTORC2, sendo o mTORC1 relacionado à hipertrofia renal compensatória e à ativação de fibroblastos que contribuem para a inflamação e fibrose intersticial ¹⁴. Porém os artigos estão limitados à avaliação em podócitos, ainda necessitando de estudos nos demais tipos celulares renais. Até o momento, sem pesquisas sobre sua participação potencial na progressão para cronicidade em disfunção renal aguda.

2.AMPK (proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina):

A AMPK participa da regulação de transportadores iônicos tubulares, além de estar envolvida em mecanismos de isquemia renal, hipertrofia e inflamação. O estímulo à atividade da AMPK aumentou a reabsorção de água e sódio pelo rim *in vitro* e em modelos animais ¹⁵, porém os dados *in vivo* ainda necessitam serem obtidos para o entendimento da sua fisiologia e da possível utilização na abordagem da síndrome edematosa nefrogênica.

3.PPAR (receptores ativados por proliferadores de peroxissomo):

Constituem fatores de transcrição e sensores metabólicos de ácidos graxos que regulam o metabolismo lipídico e participam nas respostas imunes como mediadores anti-inflamatórios. Modelos experimentais de sepse e insuficiência renal aguda evidenciaram que uma menor expressão dos PPAR está relacionada à pior função renal e aumento da fibrose intersticial ¹⁶, todavia, estudos clínicos para a aplicação prática em seres humanos desse conhecimento ainda são necessários.

- Modulação de Proteínas

1.SIK-1 (*salt inducible kinase 1*):

Integra a família das proteínas quinases ativadas por AMP e a sua supressão induz à inflamação e fibrose, aumentando o risco de evolução para a cronificação a partir de uma insuficiência renal aguda observada em modelos animais ¹⁷. Uma abordagem que atue na sua estimulação ou reposição seria uma alternativa para retardar ou evitar a progressão para doença renal crônica em uma situação inicial de LRA e integra uma das fronteiras do arsenal terapêutico na nefrologia intensiva.



2.Exendin-4:

Análogo do glucagon-like peptide-1, cuja reposição ou estimulação reduz a atividade inflamatória, apoptose e estresse oxidativo em modelos animais de insuficiência renal aguda ¹⁸. O tratamento com Exendin-4 protegeria o rim de que uma lesão isquemia-reperfusão evoluísse para a insuficiência renal, ainda carecendo essa afirmação de uma comprovação translacional.

- Agentes antioxidantes e antiapoptóticos

Os eventos que desencadeiam a injúria renal aguda conduzem ao aparecimento de radicais livres e à ativação de vias de estresse oxidativo que iniciam mecanismos de atividade inflamatória e resultam em eventos pró-apoptóticos, morte celular e agravamento da lesão renal até estágios de franca insuficiência.

Intervir nessa cadeia de acontecimentos com a utilização de agentes antioxidantes e antiapoptóticos é um dos limites fronteiraços do conhecimento terapêutico na nefrologia intensiva e são apresentadas a seguir algumas opções:

1.Inibição de caspases:

Atuar na inibição ou bloqueio das vias das caspases promoveria um efeito antiapoptótico e um melhor desfecho da lesão renal, porém, as pesquisas nessa área ainda são limitadas a estudos experimentais que evidenciaram recuperação de função renal e efeito antiapoptose celular com o uso da *Ligustrazine* como agente inibidor de caspase ¹⁹, carecendo da translação desses conhecimentos.

2.L-carnitina:

Antioxidante que atua evitando o acúmulo de produtos da peroxidação lipídica. Em modelos animais, demonstrou eficácia em reduzir a lesão renal por nefrotoxicidade da gentamicina e por LRA mioglobinúrica ²⁰. Porém, ainda sem evolução dessas pesquisas para a aplicação clínica ou na comunidade.



3. *Klotho*:

O gene *Klotho* codifica uma proteína expressa, principalmente, nos túbulos renais distais que se encontra reduzida em LRA tipo isquemia-reperfusão. Essa proteína possui uma dupla função, pois age como biomarcador precoce de LRA e como um possível fator nefroprotetor, uma vez que a sua administração reverteria o dano renal agudo ocasionado por esse mecanismo em estudos experimentais ²¹, demandando translação para avaliar a sua aplicabilidade.

4. Outros antioxidantes:

As pesquisas com agentes antioxidantes tais como vitaminas C e E, ácido úrico, N-acetilcisteína e estatinas apresentaram resultados limitados em modelos experimentais e com possível aplicação em situações específicas como LRA por nefrotoxicidade.

- Uso de fármacos e novas terapias na Nefrologia Intensiva

1. Sitagliptina:

Supressão da atividade inflamatória e redução de apoptose e estresse oxidativo, prevenindo o rim da piora aguda da lesão renal em modelos experimentais ¹⁸. Contudo, ainda são necessárias novas pesquisas para a aplicação desse conhecimento na prática clínica e comunidade.

2. Dexmedetomidina:

Inibe a ação da *Janus Kinase* e da *signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT), reduz a atividade inflamatória e os danos renais causados pelas lesões isquemia-reperfusão em modelos animais ²². Torna-se necessária a avaliação clínica desse conhecimento da bancada.

3. MG53 (*mitsugumin-53*):



Essa proteína é, primariamente, expressa nas células musculares e auxilia à proteção dessas células contra lesões. Porém, a MG53 também é expressa nas células tubulares proximais do rim e faz a mediação da reparação de membrana celular. Em modelos experimentais de lesão renal por isquemia-reperfusão, a infusão intravenosa dessa proteína protegeu o rim de danos adicionais e facilitou o reparo celular, apresentando potencial para uma abordagem preventiva e terapêutica da LRA com boas possibilidades de translação para a prática clínica ²³.

- Terapia Renal Substitutiva

A progressão da insuficiência renal aguda resulta na dificuldade da homeostase hidroeletrólítica e nos efeitos deletérios da uremia. Nesse cenário, a TRS é a alternativa terapêutica para a busca pelo equilíbrio clínico.

As atuais pesquisas em torno da TRS na nefrologia intensiva concentram-se em identificar o melhor momento para o início da terapia (precoce ou tardio) e quais parâmetros devem ser utilizados para decidir pela sua suspensão; se critérios clínicos, laboratoriais, marcadores de recuperação ou um painel contendo um conjunto desses elementos.

Por fim, um outro desafio para as oportunidades terapêuticas da LRA seria responder ao questionamento: “Bloquear a ação do óxido nítrico melhoraria o desfecho da LRA pelo efeito sobre a microcirculação?” e nesse âmbito suscitaria o surgimento de novas linhas de pesquisa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Essa revisão buscou apresentar a nefrologia intensiva e a sua aplicação translacional, despertando a curiosidade científica após o advento da pandemia da COVID-19 que motivou todos os profissionais de saúde a olharem de volta para a bancada da pesquisa básica em busca de respostas para o tratamento de seus pacientes.

As opções translacionais são amplas e incluem desde a compreensão e constatação de mecanismos fisiopatológicos, transcorrendo pelo diagnóstico e tratamento, concluindo por fatores prognósticos e de recuperação clínica.



Indagações abrangentes tais como: quem? em que momento? quais marcadores? quais tratamentos? dividem a atenção com questionamentos mais específicos como se a possibilidade do bloqueio precoce da mTOR na LRA reduziria a evolução para a cronicidade.

O olhar translacional direcionado à nefrologia intensiva enxerga um cenário favorável e instigante para o pesquisador transportar à comunidade os conhecimentos produzidos na pesquisa básica.

REFERÊNCIAS

1. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, Bidaut L, Higgins PJ, Shahzad A. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horizons Transl Med* [Internet] 2015;2(3):86–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2307502314000782>.
2. Yu L, Marques IDB, Costa MC, Burdmann EA. *Nefrologia Intensiva*. Rio de Janeiro: Roca; 2016. 392p.
3. Kidney Disease improving global outcomes. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2(suppl): 1-138. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
4. Veronese FV, Manfro RC, Thomé FS, Barros E. *Nefrologia na Prática Clínica*. São Paulo: Livraria Balieiro; 2019. 880p.
5. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005;9(Suppl 4):S13-S19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/cc3753>.
6. Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, Zhang C, Wang YS, Yang HQ et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 May;24(10):5604-5617. Disponível em: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202005_21346.
7. Wu Q, Xiao Z, Pu Y, Zhou J, Wang D, Huang Z et al. Tnl and IL-18 levels are associated with prognosis of sepsis. *Postgrad Med J* 2019 May;95(1123):240-244. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136371>.
8. Leem AY, Park MS, Park BH, Jung WJ, Chung KS, Kim SY et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Med J* 2017 May;58(3):604-612. Disponível em: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.3.604>.
9. Tanabe J, Ogura Y, Nakabayashi M, Nagai Y, Watanabe S, Sugaya T et al. The Possibility of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein as a Biomarker of Renal Hypoxia in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(6):1476-1492. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000503926>.



10. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(2):91-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00905.x>.
11. De Oliveira Neves FM, Araújo CB, Freitas DF, Arruda BFT, Macêdo Filho LJM, Salles VB et al. Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. *J Transl Med* 2019;17(121). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1875-6>.
12. Kashani K, Khafaji AA, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17(1):R25. Disponível em: <https://doi.org/10.1186%2Fcc12503>.
13. Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Oliveira RB, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia* 15. São Paulo: Sarvier; 2018. 459p.
14. Jiang L, Xu L, Mao J, Li J, Fang L, Zhou Y et al. Rheb/mTORC1 signaling promotes kidney fibroblast activation and fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1114-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/asn.2012050476>.
15. Lazo-Fernández Y, Baile G, Meade P, Torcal P, Martínez L, Ibanez C et al. Kidney-specific genetic deletion of both AMPK α -subunits causes salt and water wasting. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(2):352-365. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00169.2016>.
16. Iwaki T, Bennion BG, Stenson EK, Lynn JC, Otinga C, Djukovic D et al. PPAR α contributes to protection against metabolic and inflammatory derangements associated with acute kidney injury in experimental sepsis. *Physiol Rep* 2019; 7(10):e14078. Disponível em: <https://doi.org/10.14814/phy2.14078>.
17. Hu J, Qiao J, Yu Q, Liu B, Zhen J, Liu Y et al. Role of SIK1 in the transition of acute kidney injury into chronic kidney disease. *JTranslMed* 2021;19(69). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02717-5>.
18. Chen YT, Tsai TH, Yang CC, Sun CK, Chang LT, Chen HH et al. Exendin-4 and sitagliptin protect kidney from ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transl Med* 2013;11(270). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-270>.
19. Ying J, Wu J, Zhang Y, Han Y, Qian X, Yang Q et al. Ligustrazine suppresses renal NMDAR1 and caspase-3 expressions in a mouse model of sepsis-associated acute kidney injury. *Mol Cell Biochem* 2020;464(1-2):73-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03650-4>.
20. Wang AG, Diamond M, Waddell J, MaKenna MC. Effect of Acetyl-L-carnitine Used for Protection of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury on Acute Kidney Changes in Male and Female Rats. *Neurochem Res* 2019;44(10):2405-2412. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02807-3>.
21. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Kuro-o M, Moe OW et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int* 2010;78(12):1240-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.328>.



22. Si Y, Bao H, Han L, Shi H, Zhang Y, Xu L et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation. *J Transl Med* 2013;11(141). Disponível em: <http://www.translational-medicine.com/content/11/1/141>.

23. Duann P, Li H, Lin P, Tan T, Wang Z, Chen K et al. MG53-mediated cell membrane repair protects against acute kidney injury. *Sci Transl Med* 2015;7(279):279ra36. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010755>.