LILIAN PIRES DE FREITAS DO CARMO

**Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica
urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos:
coorte prospectiva**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Etienne Maria
Vasconcellos Macedo

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carmo, Lilian Pires de Freitas do

Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos : coorte prospectiva / Lilian Pires de Freitas do Carmo. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Etienne Maria Vasconcelos Macedo.

Descritores: 1.Lesão renal aguda 2.Biomarcadores 3.Bioquímica 4.NGAL
5.KIM-1 6.L-FABP 7.Inibidor tecidual de metaloproteinase-1 8. α -GST 9.Glutathione S-transferase pi 10.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-294/16

*Dedico esta tese ao meu marido André pelo amor e pela
compreensão em todos os momentos, por ser sempre meu porto seguro e
minha fortaleza, e ao meu filho Pedro que está a caminho, um milagre
de Deus nas nossas vidas.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, coragem e força.

À Prof. Etienne, um exemplo de ética e competência como professora, pesquisadora e profissional. Contribuiu imensamente para meu crescimento científico e intelectual. Obrigada pela atenção e pelo apoio durante o processo do Doutorado.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de Doutorado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Ao Dr. Rui Toledo, pelo estímulo em ingressar no Doutorado, ao Prof. Burdmann e aos funcionários da pós-graduação da Nefrologia da FMUSP.

À Labtest, em especial, à Patrícia, pelo apoio na dosagem do NGAL.

Às UTI do HCFMUSP, em especial, à Unidade de Anestesiologia.

À Mirela e à Márcia do Laboratório da Nefrologia.

Aos enfermeiros Camila, José Roberto e Eliane da Nefrologia.

Às amigas e nefrologistas Fernanda, Leticia e Sabrina pela amizade, pelo apoio logístico e por tornarem as vindas em São Paulo momentos divertidos.

Aos preceptores da Nefrologia Fernando, Liliany Repizio e Vivian Onusic.

Ao André Nogueira, amigo e dupla de trabalho, obrigada pela sua compreensão e ajuda, que sem elas não seria possível concluir o Doutorado.

À equipe da Nefrologia do Hospital Evangélico de Belo Horizonte, em especial, aos coordenadores André, Daniela, Silvia, Renata e Marcela pela parceria em todos os momentos. E à Dália, diretora administrativa, pelo apoio e pela confiança.

Aos meus pais Eliane e Nóbél, pelo amor incondicional e por me apoiarem sempre.

Aos meus irmãos Laura, Josiane e Luiz Francisco, pelo carinho.

Aos meus sogros Raquel e Eraldo, que se tornaram pais, protetores e amigos.

Aos meus sobrinhos, minha alegria.

Aos meus cunhados Gabriel, Letícia, Lucas e Paula, que se tornaram irmãos ao longo dos anos.

Ao meu marido André, pelo apoio incondicional, pelo amor, por me dar todo o suporte emocional e toda a força para continuar sempre seguindo em frente.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.
Albert Einstein

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Epidemiologia da injúria renal aguda.....	2
1.2 Diagnóstico de injúria renal aguda.....	3
1.3 Biomarcadores para o diagnóstico da IRA	8
1.3.1 Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos - NGAL.....	9
1.3.2 Molécula de injúria renal 1 - KIM-1	11
1.3.3 Proteína ligante de ácido graxo tipo hepático – L-FABP	13
1.3.4 Enzimas tubulares – Alfa-Glutathione s-transferase (α -GST) e pi-Glutathione s-transferase (π -GST)	13
1.3.5 Inibidor da matriz metaloproteinase-1 (TIMP-1).....	15
1.4 Bioquímica urinária na IRA	15
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo principal	20
2.2 Objetivos secundários	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
3.1 Tipo de estudo.....	22
3.2 Seleção da amostra	22
3.2.1 Critérios de inclusão.....	22
3.2.2 Critérios de exclusão	23
3.3 Cálculo da amostra	23
3.4 Período de inclusão	24
3.5 Avaliação dos pacientes admitidos na UTI	24
3.6 Coleta de dados da História, Exame Físico e Dados Laboratoriais.....	25
3.7 Amostras biológicas	25

3.7.1 Dosagem de biomarcadores de lesão renal	26
3.7.1.1 <i>Determinação de lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)</i>	26
3.7.1.2 <i>Painel de Biomarcadores (Milliplex®)</i>	27
3.8 Desfechos	28
3.9 Definições	29
3.9.1 Injúria renal aguda.....	29
3.9.2 Oligúria	29
3.9.3 Recuperação da função renal	29
3.9.4 IRA em doença renal crônica.....	29
3.9.5 Creatinina basal.....	30
3.9.6 Creatinina de referência na admissão hospitalar.....	30
3.9.7 Creatinina de referência na admissão da UTI	30
3.9.8 Injúria renal aguda transitória	30
3.9.9 Injúria renal aguda persistente	30
3.9.10 Injúria renal aguda definida pelo NGAL	31
3.10 Análise estatística	31
4 RESULTADOS	34
4.1 Rastreamento	34
4.2 Perfil da população analisada	35
4.3 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA	37
4.4 Características clínicas e demográficas entre os grupos IRA transitória, IRA persistente e sem IRA	38
4.5 Bioquímica urinária entre os grupos sem IRA, IRA transitória e IRA persistente	41
4.6 Biomarcadores entre os grupos sem IRA, IRA transitória e IRA persistente	43
4.7 Análises das curvas ROC	49
4.8 Avaliação dos Biomarcadores versus Creatinina	51
4.9 Desfechos	53
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÕES	70
7 REFERÊNCIAS	72
8 APÊNDICES	
8.1 APÊNDICE A – Protocolo CAPPesq	

8.2 APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

8.3 APÊNDICE C – Ficha de rastreamento

8.4 APÊNDICE D – Ficha de acompanhamento

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BRA	Bloqueador do receptor de Angiotensina
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CrS	Creatinina sérica
CCV	Cirurgia cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FENa	Fração de excreção de sódio
FEUreia	Fração de excreção de ureia
α -GST	Alpha-Glutathione s-transferase
π -GST π	pi- Glutathione s-transferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H-FABP	<i>Heart-Type Fatty Acid Binding Protein</i>
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-18	Interleucina-18
IRA	Injúria Renal Aguda
IRAp	Injúria Renal Aguda Persistente
IRAt	Injúria Renal Aguda Transitória
KDIGO	<i>Kidney Diseases Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i>
L-FABP	<i>Liver-Type Fatty Acid Binding Protein</i>

NGAL	<i>Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NGALp	<i>Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Plasmático</i>
NGALs	<i>Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Sérico</i>
NGALu	<i>Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Urinary</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAI	Pressão Arterial Invasiva
PO	Pós-Operatório
RIFLE	<i>Risk–Injury–Failure–Loss–End Stage Renal Disease</i>
RFG	Ritmo de filtração glomerular
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIDu	<i>Strong ion Difference Urinary</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SVD	Sonda Vesical de Demora
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1</i>
TRS	Terapia de Substituição Renal
TTKG	Gradiente Transtubular de Potássio
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação KDIGO/IRA.....	4
Tabela 2	Biomarcadores na IRA.	8
Tabela 3	Distribuição entre as Unidades de Terapia Intensiva.	35
Tabela 4	Comorbidades da população do estudo	36
Tabela 5	Características basais entre os grupos IRA transitória, IRA persistente e sem IRA.....	38
Tabela 6	Análise univariada das intercorrências nas primeiras 24h de internação.	39
Tabela 7	Análise univariada das intercorrências nas primeiras 48h de internação.	40
Tabela 8	Escore de gravidade entre os pacientes que desenvolveram IRA.	40
Tabela 9	SID urinário entre os grupos estudados.....	41
Tabela 10	Avaliação dos escores referentes à FENA entre os grupos.	41
Tabela 11	Avaliação dos escores referentes ao TTKG por tipo de IRA.	42
Tabela 12	NGAL urinário durante as primeiras 48h de internação.	44
Tabela 13	NGAL sérico durante as primeiras 48h de internação.....	44
Tabela 14	L-FABP durante as primeiras 48h de internação.	47
Tabela 15	KIM-1 durante as primeiras 48h de internação.	48
Tabela 16	GSTa durante as primeiras 48h de internação.....	48
Tabela 17	GST-pi durante as primeiras 48h de internação.	49
Tabela 18	TIMP-1 durante as primeiras 48h de internação.	49
Tabela 19	NGAL sérico <i>versus</i> creatinina.	52
Tabela 20	NGAL urinário <i>versus</i> creatinina.	52
Tabela 21	Medianas NGAL sérico nos pacientes que evoluíram a óbito.	53

Tabela 22	Medianas NGAL urinário nos pacientes que evoluíram a óbito.	56
Tabela 23	NGAL urinário <i>versus</i> creatinina.	60
Tabela 24	NGAL sérico <i>versus</i> creatinina.	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Correlação entre a creatinina e o momento do diagnóstico da IRA	5
Figura 2	Abordagem proposta para avaliação da IRA baseada em biomarcadores.....	7
Figura 3	Diagnóstico diferencial da IRA. As setas indicam o biomarcador mais provável de estar alterado no início da lesão	7
Figura 4	Biomarcadores na IRA: sítio anatômico ao longo do néfron	9
Figura 5	Rastreamento do estudo.....	34
Figura 6	Distribuição dos pacientes nas diferentes UTI do HCFMUSP.	35
Figura 7	Motivo de internação na UTI.	36
Figura 8	Pacientes incluídos e evolução para IRA.	37
Figura 9	Representação gráfica (diagrama de caixa) em relação ao FENa à admissão.	42
Figura 10	Representação gráfica (diagrama de caixa) do TTKG com 36h e 48h.	43
Figura 11	Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no primeiro momento de coleta.....	45
Figura 12	Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no segundo momento de coleta.	45
Figura 13	Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no terceiro momento de coleta.	46
Figura 14	Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no quarto momento de coleta	46
Figura 15	Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no quinto momento de coleta	47
Figura 16	Curva ROC do NGAL sérico. Melhor AUC = 0,88 (IC 95% 0,71 – 1,00) no terceiro momento de coleta.	50

Figura 17	Gráfico esquemático em relação a precocidade do diagnóstico da IRA pelo NGAL.	52
Figura 18	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no primeiro momento de coleta.....	54
Figura 19	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no segundo momento de coleta.	54
Figura 20	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no terceiro momento de coleta.	55
Figura 21	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no quarto momento de coleta.	55
Figura 22	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no quinto momento de coleta.	56
Figura 23	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no primeiro momento de coleta.....	57
Figura 24	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no segundo momento de coleta.	57
Figura 25	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no terceiro momento de coleta.	58
Figura 26	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no quarto momento de coleta.	58
Figura 27	Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no quinto momento de coleta.	59

RESUMO

CARMO LPF. *Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos: coorte prospectiva* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: Injúria Renal Aguda (IRA) é uma patologia grave e com elevada incidência em pacientes críticos. Apesar do avanço no conhecimento fisiopatológico ocorrido nas últimas décadas, pouco desse conhecimento foi traduzido em terapia para IRA já instalada. Medidas preventivas para evitar a progressão da IRA em momentos iniciais da injúria continuam a ser o principal foco na terapia da IRA. Nesse contexto, o diagnóstico e determinação precoce da gravidade da injúria renal são fundamentais para evitar a progressão para estágios mais graves e diminuir a morbidade e a mortalidade associadas à síndrome. **Objetivos:** O objetivo principal deste estudo, foi avaliar se o padrão de elevação dos biomarcadores permite a detecção precoce do diagnóstico de IRA. E os objetivos secundários foram avaliar se os biomarcadores podem auxiliar na predição da gravidade da IRA, na necessidade de diálise e óbito. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, entre janeiro de 2012 e janeiro de 2015. Foram avaliados e incluídos pacientes com critérios de alto risco para IRA nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) clínicas e cirúrgicas. Características clínicas e demográficas foram avaliadas no início da internação e a evolução laboratorial e hemodinâmica dos pacientes foram acompanhadas durante as primeiras 48 horas de internação na UTI. Os biomarcadores precoces de injúria renal aguda séricos e urinários, assim como a bioquímica e microscopia urinária, foram analisados a cada 12 horas durante este período. IRA foi definida pelo critério da creatinina do KDIGO. Episódios de IRA com resolução em 3 dias foram definidos como transitória (IRAt) e episódios com duração maior que 3 dias como persistente (IRAp). **Resultados:** Durante o período estudado foram avaliados 376 pacientes, dos quais 70 preencheram os critérios de inclusão e 32 (46%) evoluíram com IRA. Noventa por cento dos pacientes incluídos no estudo foram pacientes em pós-operatório. Não houve diferença nas características basais entre os grupos com IRA e sem IRA. A fração de excreção de sódio (FENa) foi maior no grupo com IRAp à admissão, entretanto foi menor que 1% em todos os grupos. O gradiente transtubular de potássio (TTKG) foi significativamente maior no 4º e 5º momentos no grupo com IRAp quando comparado aos outros grupos. Os níveis de *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), tanto séricos como urinários foram significativamente maiores no grupo com IRAp em relação ao grupo IRAt e não IRA, assim como *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein* (L-FABP) e o *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1). Não se constatou diferença significativa entre os grupos em relação ao *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1* (TIMP-1), α e π -*Glutathione-transferase* (α -

GST e π -GST). Entre os pacientes com diagnóstico de IRA pela creatinina sérica nos primeiros 2 dias de UTI, o emprego do NGAL sérico e/ou urinário possibilitaram o diagnóstico mais precoce da IRA em relação à creatinina em 59,3 % e 27,6% dos pacientes, respectivamente. O NGAL sérico e urinário foram preditores independentes de mortalidade e de necessidade de terapia de substituição renal à análise multivariada. **Conclusão:** Na IRA persistente a bioquímica urinária apresentou diferenças em relação à FENa e ao TTKG. A performance do NGAL sérico e urinário nesta população conseguiu antecipar o diagnóstico da IRA em relação ao critério da creatinina. O NGAL sérico e urinário foram preditores independentes de necessidade de terapia de substituição renal e mortalidade.

Descritores: lesão renal aguda; biomarcadores; bioquímica; NGAL; KIM-1; L-FABP inibidor tecidual de metaloproteinase-1; α -GST; glutathione S-transferase pi; estudos prospectivos.

ABSTRACT

CARMO LPF. *Performance evaluation of biomarkers and urine biochemistry in the diagnosis of AKI in critically ill patients: prospective cohort* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Acute kidney injury (AKI) is a syndrome with high incidence in critical ill patients and associated with severe complications. Although important advances has been achieved in the understanding of its physiopathology, this knowledge have not resulted in improvements in therapy for AKI. Preventive measures to avoid AKI progress at the initial phases of injury are still the main goal of AKI therapy. Therefore, early diagnosis and assessment of disease severity are essential to prevent disease progression and to reduce morbidity and mortality. **Objectives:** The main goal of this study was to evaluate whether a panel of biomarkers would allow early detection of AKI. Secondary endpoints were to evaluate whether biomarkers can predict the severity of AKI, need for dialysis and mortality in high-risk critical ill patients. **Methods:** We performed a prospective study between January 2012 and 2015. We recruited patients admitted in intensive care unit (ICU) with high risk for AKI. Clinical and demographic characteristics were recorded. Urinary biomarkers and urine biochemistry were measured sequentially every 12 hours during the first two days of ICU stay. AKI was defined according to KDIGO creatinine criteria. Patients were classified as having transitory AKI (tAKI) or persistent AKI (pAKI). **Results:** Of the 376 patients initially evaluated, 70 met the inclusion criteria. Thirty-two patients (46 %) met KDIGO criteria for AKI. Ninety percent of the patients in this study were surgical. The baseline characteristics were similar among all groups. The fractional excretion of sodium (FENa) was higher in pAKI group, and it was <1% in all groups. In patients who developed pAKI the transtubular potassium gradient (TTKG) was significantly higher at 36h and 48h. Plasma and urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) were significantly higher in the pAKI group as compared to the t AKI and non AKI groups in different times of evaluation. There was no difference in levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1), α and π -Glutathione-transferase (α -GST and π -GST) within the groups during the first 48 h of ICU admission. Based on the cutoff levels, plasma and urinary NGAL would determine earlier diagnosis in 59.3% and 27.6% patients in the first two days of ICU, respectively. In the multivariate analysis, plasma and urinary NGAL were independent predictors of need for dialysis and mortality. **Conclusions:** In this study population, persistent AKI have alterations in urinary physicochemical parameters such as FENa and TTKG. Plasma and urinary NGAL were early biomarkers for AKI

diagnosis. Plasma and urinary NGAL were independent predictors of dialysis and mortality.

Descriptors: acute kidney injury; biomarkers; biochemistry; NGAL; KIM-1; L-FABP; tissue inhibitor of metalloproteinases-1; α -GST; π -GST.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da injúria renal aguda

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma síndrome complexa que ocorre em diferentes contextos. As manifestações clínicas da IRA variam desde elevações discretas e assintomáticas da creatinina sérica (CrS) até anúria e falência renal¹. A IRA é frequentemente encontrada no âmbito hospitalar com uma taxa estimada de 5% em pacientes hospitalizados² e pode chegar a 70% em pacientes em terapia intensiva¹⁻⁸. Aproximadamente 5% dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) necessitam de terapia de substituição renal (TRS)⁹.

Esta condição está associada a um pior prognóstico, com altas taxas de mortalidade, chegando a 70% nos pacientes que necessitam de suporte dialítico em UTI⁹⁻¹⁴. Até recentemente, discretas elevações da creatinina sérica eram pouco valorizadas e frequentemente atribuídas às variações laboratoriais. Dessa forma, a evolução e o prognóstico de pacientes com IRA menos grave não foram ainda amplamente estudados. No entanto, vários estudos epidemiológicos mais recentes mostraram aumento da mortalidade mesmo em pacientes com discreta elevação na creatinina sérica. Em um grande estudo observacional internacional, o aumento da $CrS \geq 0.5$ mg/dl ocorreu em 1.237 de 9.210 pacientes, 13% da população estudada. Este aumento, apesar de relativamente discreto, esteve associado a um aumento de 6,5 vezes na probabilidade de óbito, um aumento de 3,5 dias de internação hospitalar e a uma elevação no gasto hospitalar em, aproximadamente, \$7500 por paciente¹⁵. Até mesmo um aumento $\geq 0,3$ mg/dl esteve associado a um aumento de 4,1 vezes na probabilidade de óbito. Resultados similares foram encontrados em um estudo de coorte prospectivo no qual 4.118 pacientes foram submetidos a cirurgias cardíacas e torácicas. Neste estudo, analisaram o efeito da variação na creatinina sérica dentro das 48h pós-operatória na mortalidade em 30 dias. A mortalidade foi significativamente maior em pacientes cuja creatinina sérica apresentou aumento $\geq 0,5$ mg/dl¹⁶. Outro estudo recente do mesmo autor em pacientes pós-cirurgia cardíaca

também sugere que pequenas elevações na CrS estão associadas a um pior prognóstico¹⁷. Neste estudo, qualquer incremento nos níveis de creatinina (0-0,5 mg/dl) após cirurgia esteve associados a aumento superior a 100% na mortalidade hospitalar.

1.2 Diagnóstico de injúria renal aguda

Em 2004, o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) publicou a classificação RIFLE (*Risk–Injury–Failure–Loss–End Stage Renal Disease*) com o intuito de estabelecer padrões uniformes de diagnóstico e classificação da IRA¹⁸⁻²⁰. Essa classificação definia três classes de gravidade da IRA (risco, lesão e falência) e duas classes prognósticas (perda e estágio terminal). A gravidade era baseada em três critérios: aumento relativo da creatinina sérica, queda da filtração glomerular (RFG) e diminuição do fluxo urinário²¹⁻²⁴.

Posteriormente, em 2007, o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), uma organização que inclui membros representantes das maiores sociedades em terapia intensiva e nefrologia do mundo estabeleceu novos critérios para o diagnóstico e a classificação de IRA²⁵. E definiram a Injúria Renal Aguda como uma redução abrupta na função renal em 48 horas, determinado por um aumento absoluto na creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl, ou um aumento no percentual de creatinina $\geq 50\%$ (1.5 vezes comparado ao basal) ou pela redução no volume urinário (oligúria documentada com volume urinário < 0.5 ml/kg/h por mais de 6 horas consecutivas).

As alterações em relação ao RIFLE foram a substituição dos termos risco, lesão, e falência por estágio 1, 2 e 3, respectivamente, e o tempo para diagnóstico passou de 7 dias para 48 horas. Além da adição como critério diagnóstico de um aumento no valor absoluto da creatinina sérica de 0,3 mg/dl em relação ao valor de referência e a retirada do critério de queda da filtração glomerular (RFG). Essas classificações já foram validadas em diversos estudos epidemiológicos^{26,27}.

Em 2012, foi publicada uma diretriz pelo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), na qual uma nova classificação de IRA foi recomendada. Esta classificação associou parte do RIFLE com parte do AKIN e tem o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica da IRA.

A tabela abaixo demonstra o sistema de classificação sugerido pelo KDIGO/IRA (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação KDIGO/IRA.

Estágios	Creatinina	Débito urinário
1	1,5–1,9 vezes a creatinina basal em 7 dias ou aumento de $\geq 0,3$ mg/dl em 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h por 6–12 horas
2	2,0–2,9 vezes a creatinina basal	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 horas
3	3,0 vezes a creatinina basal ou Aumento da creatinina de 4.0 mg/dl ou início de Terapia Renal Substitutiva ou em pacientes com < 18 anos, redução do eGFR < 35 ml/min per 1.73 m^2	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 horas ou Anúria for ≥ 12 horas

Apesar dos avanços alcançados com a padronização do diagnóstico, o principal critério para diagnóstico da IRA ainda é baseado na elevação da creatinina sérica. No entanto, a creatinina sérica é afetada por vários fatores renais e não renais. Os principais fatores não renais incluem idade, massa muscular, volume de distribuição e taxa de geração. Os fatores renais incluem secreção tubular de creatinina e instabilidade na taxa de filtração glomerular. Dessa forma, o aumento no nível de creatinina só ocorre quando mais de 50% do clareamento renal é perdido, resultando não somente em atraso no diagnóstico e na intervenção, mas também na possibilidade de subestimar o grau da lesão renal.

A Figura 1 mostra o atraso no diagnóstico da IRA após a redução de 33% do ritmo de filtração glomerular em um paciente de 70kg com creatinina basal de 1mg/dl. O aumento da creatinina em 0,3 mg/dl ocorre em 10 horas realizado, e a gravidade do insulto só será conhecida após 36-48h. A linha sólida mostra a influência do balanço positivo no atraso do diagnóstico pelo critério da creatinina. A diluição da creatinina pelo excesso de líquido em pacientes críticos pode levar à subestimação da gravidade da IRA²⁸.

Figura 1 – Correlação entre a creatinina e o momento do diagnóstico da IRA. Adaptada do *AJP Renal Physiology*, Endre et al.²⁹.

A baixa sensibilidade e especificidade da creatinina, bem como de outros marcadores de lesão renal, incluindo ureia, sedimento urinário e índices urinários (fração de excreção de sódio e osmolaridade urinária), são obstáculos para o desenvolvimento de estratégias efetivas para o diagnóstico precoce de IRA. Dessa forma, as pesquisas em IRA da última década foram direcionadas para a identificação de biomarcadores na IRA. A identificação desses biomarcadores tem o propósito de realizar um diagnóstico mais precoce, de discernir os subtipos da IRA (pré-renal, renal e pós-renal), identificar a etiologia da lesão (isquêmica, tóxica, sepse ou a combinação), prever a gravidade da lesão (estratificação de risco), identificar os seguimentos mais afetados do néfron e indicar a progressão ou regressão da lesão, além de identificar os pacientes de risco aumentado para falência renal antes de sua instalação³⁰⁻³³. O biomarcador ideal deveria contemplar essas funções e ainda ser de fácil mensuração.

As pesquisas recentes têm mostrado que, para atingir todos esses propósitos, talvez, um painel de biomarcadores seja necessário. Apesar de vários candidatos estarem sendo estudados, devido à heterogeneidade da etiologia da IRA e dos fatores associados ao seu desenvolvimento, ainda não atingimos o conhecimento necessário para a aplicação desses na prática clínica.

A patogênese da IRA é muito complexa e envolve diversos mecanismos em seu curso, diante disso, o estabelecimento de um único biomarcador ideal capaz de diagnosticar precocemente e fornecer informações sobre a etiologia é tão difícil. É fato que a lesão renal se inicia antes da queda de filtração glomerular identificada pela elevação da creatinina, diante disso, as intervenções baseadas nos critérios diagnósticos atuais serão sempre tardias. A utilização de novos biomarcadores na IRA poderia ajudar no início rápido das intervenções, permitindo, assim, alterar o curso da IRA e evitar ou atenuar os seus desfechos desfavoráveis.

Apesar de muitos candidatos a biomarcadores terem sido identificados, algumas etapas ainda precisam ser concluídas para o uso na prática clínica como a validação em diferentes cenários (sepse, nefropatia por contraste, emergência, cirurgia cardíaca, entre outros), o desenvolvimento de métodos rápidos de dosagem e o desenvolvimento de um painel de biomarcadores.

Acredita-se que o uso de biomarcadores combinados entre si associados aos parâmetros diagnósticos atuais (creatinina e diurese) e a definição de um painel de biomarcadores específicos para cada situação clínica, de acordo com a fisiopatologia e a evolução temporal em cada tipo de lesão, permitam um avanço no manejo da IRA.

Esta combinação entre biomarcadores funcionais e de lesão forneceria um método simples de estratificar os pacientes com IRA. Até o momento, a creatinina permanece como o principal marcador de função renal. O grupo ADQI propôs a utilização deste diagrama que combina os domínios de função e de lesão para pacientes com IRA³⁴ (Figura 2). Isto permitiria identificar os pacientes que apresentam lesão renal, porém não chegam a alterar a creatinina, não sendo diagnosticados pelas ferramentas atuais. Esta combinação amplia as possibilidades de critério diagnósticos para IRA. Este grupo específico, que não apresenta alteração de função, ainda precisa de mais estudos para melhorar a compreensão em relação à evolução e aos desfechos.

Figura 2 – Abordagem proposta para avaliação da IRA baseada em biomarcadores. Adaptado do ADQI³⁴.

Figura 3 – Diagnóstico diferencial da IRA. As setas indicam o biomarcador mais provável de estar alterado no início da lesão. Adaptado do *Acute Dialysis Quality Initiative*³⁵.

1.3 Biomarcadores para o diagnóstico da IRA

Nos últimos anos, inúmeros potenciais biomarcadores apareceram na literatura. Alguns dos mais promissores são: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos (NGAL), cistatina C, molécula de injúria renal-1-1 (KIM-1), interleucina-18 (IL-18), proteína ligante de ácido graxo tipo hepático (L-FABP), inibidor tecidual da metaloproteinase-1 (TIMP-1), alfa-glutatione s-transferase (α -GST) e pi-glutatione s-transferase (π -GST) (Tabela 2).

Tabela 2 - Biomarcadores na IRA.

Tipos de Biomarcadores	Nomes dos Biomarcadores
Marcadores Funcionais	Creatinina sérica e Cistatina sérica
Proteínas com expressão aumentada	NGAL, KIM-1, L-FABP e IL-18
Proteínas de baixo peso molecular	Cistatina C urinária
Enzimas	α -GST e π -GST

Os biomarcadores urinários apresentam diferentes mecanismos que determinam seu aparecimento na urina. A lesão de células tubulares induz o escape de enzimas e microproteínas para a luz tubular, e a magnitude da elevação dos biomarcadores na urina depende da natureza do insulto e da gravidade da lesão. Outro mecanismo para o aparecimento desses biomarcadores na urina é a diminuição da reabsorção de proteínas de baixo peso molecular normalmente filtradas no glomérulo e reabsorvidas totalmente pelas células tubulares proximais³⁶.

A origem estrutural do biomarcador; citoplasmática, lisossômica ou membranosa fornece a informação da natureza lesão celular. Por exemplo, as glutatona S transferase são enzimas citoplasmáticas encontradas nas células epiteliais tubulares proximais e distais³⁷.

A figura abaixo (Figura 4) divide os biomarcadores de acordo com o sítio anatômico de ação. Biomarcadores séricos são identificados no glomérulo e classificados como marcadores funcionais, estrutural ou IRA isquêmica. Os biomarcadores na urina mapeados ao longo do néfron se associam à lesão tubular funcional ou estrutural.

Figura 4 – Biomarcadores na IRA: sítio anômico ao longo do néfron. Adaptado de Koyner *et al.*³⁸.

1.3.1 Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos - NGAL

A Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos, o NGAL (*Human Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) é uma proteína de 25-kDa identificada ligada à gelatinase em grânulos específicos de neutrófilos. Em rins normais, apenas o túbulo distal e os ductos coletores apresentam alguma expressão de NGAL. O NGAL tem origem no túbulo distal, e é filtrado e reabsorvido, além de ser disponibilizado na urina após injúria tubular.

A expressão renal de NGAL é dramaticamente aumentada na lesão renal de diferentes causas, sendo liberada tanto na urina quanto no plasma³⁹.

Modelos animais demonstram que o NGAL está expresso em quantidades aumentadas dentro das primeiras horas depois um quadro de injúria renal isquêmica. Além disso, estes estudos revelaram que o NGAL é a proteína mais precocemente encontrada e com maior produção após um insulto renal isquêmico ou nefrotóxico⁴⁰.

Vários estudos clínicos sugerem que a expressão de NGAL na urina pode servir como marcador precoce de IRA⁴¹.

O NGAL urinário e o plasmático foram avaliados em vários cenários clínicos, incluindo crianças e adultos. Os principais estudos avaliaram pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, evidenciando um aumento muito mais precoce em relação à creatinina.

Recentemente, um grande estudo prospectivo observacional com 1.219 adultos submetidos à cirurgia cardíaca foi publicado (TRIBE-AKI), tanto o NGAL plasmático como urinário, atingiram um pico seis horas após a cirurgia. Depois de uma análise multivariada, os quintis mais altos de NGAL plasmáticos se correlacionavam com um risco de 5 vezes de IRA quando comparado com os quintis mais baixos⁴². Níveis elevados de NGAL plasmáticos e urinários associaram-se com maior tempo de internação hospitalar e em Unidade de Terapia Intensiva, e com maior risco para diálise ou morte⁴². Os biomarcadores de injúria renal também foram analisados em 380 pacientes no momento do diagnóstico clínico da IRA e foi verificado se eles poderiam prever a gravidade da IRA. O NGAL plasmático (ng/ml) foi o melhor marcador para prever a progressão da IRA. O NGAL plasmático médio nos não progressores foi 176,8 (110-259,8) comparados com 328 (203,6-384,1) nos progressores⁴³.

Este mesmo grupo acompanhou uma coorte pediátrica de 311 crianças, os níveis de NGAL plasmáticos e urinários antecederam significativamente a creatinina sérica. Nesta coorte, os níveis de NGAL urinários se associaram fortemente com IRA severa, definida pela necessidade de diálise ou a duplicação da creatinina durante a internação hospitalar⁴⁴. E os níveis elevados de NGAL urinários se associaram a piores desfechos nesta população.

Haase et al. publicaram, em 2009, uma meta-análise na qual foram avaliados 19 estudos em 8 países envolvendo 2.538 pacientes, dos quais 487 (19,2%) desenvolveram IRA⁴⁵. O *odds ratio* (OR) sobre área sob a curva ROC (AUC – *Area Under Curve Receiver Operating Characteristic*) do NGAL para prever IRA foi de 18,6 (IC 95%, 9,0-38,1)/0,815 (IC 95%, 0,732-0,892). Em cirurgia cardíaca, o OR/AUC-ROC do NGAL foi 13,1 (IC 95%, 5,7-34,8) /0,775 (IC 95%, 0,669-0,867); em pacientes críticos, 10,0 (IC 95%, 3,0-33,1)/0,728 (IC 95%, 0,615-0,834); e após infusão de contraste, 92,0 (IC 95%, 10,7-794,1)/0,894 (IC 95%, 0,826-0,950). A acurácia diagnóstica do NGAL plasmático foi similar ao NGAL urinário (17,9 [IC

95%, 6,0-53,7] /0,775 [IC 95%, 0,679-0,869]) e (18,6 [IC 95%, 7,2-48,4] /0,837 [IC 95%, 0,762-0,906]), respectivamente. O nível de corte da concentração de NGAL com a melhor sensibilidade e especificada para predizer IRA variou de 100 – 270 ng/ml. Entretanto, existe uma concordância no valor de NGAL > 150ng/ml. O NGAL foi uma importante ferramenta para predizer o início da Terapia de Substituição Renal (TRS) (12,9 [IC 95%, 4,9-33,9]/0,782 [CI 95%, 0,648-0,917]) e mortalidade intra-hospitalar⁴⁶.

Zhou e colaboradores publicaram este ano uma meta-análise com 24 estudos (4.066 pacientes) de 9 países, incluindo estudos com NGAL sérico e urinário, a sensibilidade para o diagnóstico de IRA foi de 0,68 [IC 95% 0,65–0,70], e especificidade de 0,79 (IC 95% 0,77–0,80)⁴⁷. A análise da curva ROC mostrou uma área sob a curva de 0,86. A análise de subgrupo mostrou que o NGAL teve melhor desempenho nos neonatos e em crianças do que nos adultos, além dos adultos sem insuficiência renal prévia. Tanto NGAL sérico (plasma/soro) quanto urinário tiveram alto índice de predição de diagnóstico precoce da IRA. Os estudos foram conduzidos na grande maioria nos Estados Unidos, com um número de participantes variados, coletas em tempos distintos, amostras populacionais heterogêneas e cenários clínicos distintos. Além disso, utilizaram várias plataformas de ensaios diferentes, e apresentaram pontos de corte com grande variabilidade (o ponto de corte do NGAL urinário variou de 16,8 ng/ml a 550 ng/ml; já o NGAL sérico variou de 25 ng/ml a 420 ng/ml)⁴⁸.

1.3.2 Molécula de injúria renal 1 - KIM-1

A molécula de Injúria Renal 1, o KIM-1 (*Kidney Injury Molecule 1*), é um biomarcador urinário de lesão de túbulo proximal para detecção precoce de IRA, possui comportamento variado dependendo do perfil da amostra e cenário clínico. Trata-se de uma glicoproteína transmembrana que não é expressa no rim em condições normais, mas que surge nas células do túbulo proximal após um insulto isquêmico ou nefrotóxico. Essa glicoproteína atua como um receptor que reconhece células apoptóticas e lipoproteínas oxidadas, e as direciona para os lisossomos, portanto,

adiciona propriedades fagocíticas às células epiteliais do túbulo proximal, agindo na modulação da resposta imune na IRA. O seu segmento extracelular é clivado e liberado no lúmen tubular, podendo ser detectado na urina⁴⁹.

A inserção da KIM-1 na membrana apical das células tubulares proximais em resposta a uma lesão e a sua expressão persistente até que a célula se recupere completamente faz dessa molécula um potencial biomarcador. Em estudos com animais, a utilidade da KIM-1 foi demonstrada em diversas causas de IRA (isquemia e nefrotoxinas, como contraste iodado, cisplatina e vancomicina), mesmo naquelas causas que não tinham como alvo primário as células tubulares proximais, provavelmente por representar uma agressão secundária a essas células, refletindo a lesão renal global⁵⁰.

Em humanos, níveis elevados de KIM-1 estão relacionados com eventos adversos, como necessidade de diálise ou mortalidade em pacientes hospitalizados⁵¹. O KIM-1 foi capaz de diagnosticar IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca imediatamente e com 3 horas do procedimento, com uma AUC de 0,68 e 0,65, respectivamente⁵². Num estudo caso controle, o aumento do nível de KIM-1 urinário também foi associado com a ocorrência de IRA após cirurgia cardíaca⁵³. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o KIM-1 foi associado com um aumento no risco de hospitalizações e morte, com informação prognóstica adicional à taxa de filtração glomerular⁵⁴.

Recentemente, duas revisões sistemáticas mostraram que o KIM-1 foi um eficiente biomarcador urinário no diagnóstico da IRA nas primeiras 24 horas após a lesão renal, especialmente no contexto de necrose tubular aguda isquêmica⁵⁵.

Shao e colaboradores publicaram uma meta-análise em 2014 com 2.979 pacientes obtidos de 11 estudos analisados. A sensibilidade estimada do KIM-1 para o diagnóstico de IRA foi 74.0% (IC 95% = 61.0%–84.0%), e a especificidade foi de 86.0% (IC 95% = 74.0%–93.0%). A análise da curva ROC mostrou uma área sob a curva de 0.86 (0.83–0.89). Análise de subgrupo sugere que o perfil da população estudada e o tempo para detecção da injúria são os grandes fatores que afetam a eficiência do KIM-1 para o diagnóstico de IRA⁵⁶.

1.3.3 Proteína ligante de ácido graxo tipo hepático – L-FABP

A proteína ligante de ácido graxo tipo hepático, o L-FABP (*Liver-type fatty acid binding protein*) é uma proteína de 14kDa encontrada no citoplasma das células humanas do túbulo renal proximal. No rim humano, já foram identificados 2 tipos de FABPs: *liver-type* FABP (L-FABP) no túbulo proximal e *heart-type* FABP (H-FABP) no túbulo distal. Estas proteínas atuam facilitando o transporte dos ácidos graxos para as mitocôndrias e para os peroxissomos, em que serão metabolizados, e reduzem o estresse oxidativo. As L-FABP não são detectadas normalmente na urina, mas deixam de ser reabsorvidas por endocitose no túbulo proximal em situações de lesão renal determinadas por isquemia ou estresse oxidativo no túbulo renal.

Níveis elevados de L-FABP são detectáveis imediatamente em pacientes que desenvolvem IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca e alcança seu pico com 6 horas⁴⁴. Trabalho publicado este ano por Moriyama e colaboradores mostraram que os níveis de L-FABP estavam significativamente aumentados nos pacientes com IRA submetidos à cirurgia cardíaca já ao final da cirurgia e após 3 horas do procedimento⁵⁷.

Em trabalho recente, Obata e colaboradores mostraram que o L-FABP em pacientes submetidos à correção de aneurisma de aorta abdominal cursa com um aumento significativo após 4h nos procedimentos endovasculares e para procedimentos abertos o L-FABP urinário atingiu seu valor máximo após 2 horas do clampeamento da aorta. O L-FABP urinário foi um marcador mais sensível em relação à creatinina para diagnóstico precoce de IRA nesta população de pacientes⁵⁸.

1.3.4 Enzimas tubulares – Alfa-Glutathione s-transferase (α -GST) e pi-Glutathione s-transferase (π -GST)

As enzimas Glutathione s-transferase (GST) estão presentes em vários órgãos e são responsáveis pela desintoxicação dos radicais livres. O rim contém as formas alfa-Glutathione s-transferase (α -GST) e a pi-Glutathione s-transferase (π -GST), mas, normalmente, não são encontradas na urina. O padrão urinário de GST pode refletir a

natureza do insulto renal, após uma lesão renal, a α -GST é encontrada nas células do túbulo proximal e a π -GST nas porções distais⁵⁹.

A utilidade clínica das GST como biomarcadores de lesão renal foram estudados em alguns cenários clínicos, incluindo nefrotoxicidade induzida por ciclosporina, nefrotoxicidade de antibióticos, rejeição aguda pós-transplante, pacientes diabéticos com diferentes graus de proteinúria e pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Tanto o α -GST quanto o π -GST foram detectados no pós-operatório de cirurgias cardíacas. O π -GST foi melhor para prever gravidade da IRA no momento do diagnóstico, já o α -GST foi capaz de prever a evolução já nos estágios 1 e 3⁶⁰.

Koyner e colaboradores, em estudo com 123 adultos pós-cirurgia cardíaca, a AUC = 0,59 (IC 0,47 – 0,71) e 0,54 (0,42 – 0,66) para predição de IRA 1 para π -GST e α -GST mensurados na UTI, respectivamente, com comportamento semelhante quando usado o desfecho de IRA AKIN 3 a AUC = 0,58 (0,31 – 0,85) e AUC = 0,70 (0,50 – 0,90)⁶¹.

O comportamento das GST para o diagnóstico de IRA foi estudado em outras coortes além de pacientes pós-cirurgia cardíaca. Walshe e colaboradores publicaram um estudo com 40 pacientes sépticos e avaliação do α -GST e π -GST nas primeiras 48h de UTI. Os níveis de α -GST urinário não estavam aumentados nos pacientes que desenvolveram IRA em comparação aos que não desenvolveram. A mediana do π -GST urinário (microg/l = ng/ml) na admissão da UTI foi 10,8 (4,7-22,65) no grupo sem IRA, 19,3 (2,88-44) nos pacientes com IRA estágio 1, 27,4 (14,8-43,8) nos pacientes com IRA estágio 3. A mediana do π -urínário na admissão da UTI foi mais alta em todos os grupos quando comparados com controles saudáveis. Entretanto, a curva ROC mostrou uma AUC do π -GST com um resultado ruim para predição de IRA neste perfil de pacientes.

A performance dos GST para o diagnóstico precoce da IRA precisa ser validada em grandes estudos multicêntricos e em outras populações de alto risco para IRA.

1.3.5 Inibidor da matriz metaloproteinase-1 (TIMP-1)

O inibidor da matriz metaloproteinase-1, o TIMP-1 (*Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1*) é um inibidor fisiológico das enzimas que degradam a matriz colágena. O aumento da sua expressão foi demonstrado em diferentes modelos de doença renal e esclerose glomerular humana. Ele tem um papel importante na inibição da degradação da matriz colágena⁶².

A inflamação secundária à cirurgia e à sepse estão associados a níveis elevados de TIMP-1. Aumento da sua expressão foi reportada em modelos animais de IRA, entretanto, estudos clínicos sobre o comportamento do TIMP-1 em IRA são escassos⁶³.

Bojic e colaboradores mostraram que o TIMP-1 em pacientes cirúrgicos sépticos pode ser um bom biomarcador nos casos de IRA relacionada à sepse, que o desempenho dele foi semelhante ao NGAL e KIM-1⁶³. Neste estudo, a combinação de biomarcadores também foi melhor que a performance individual. Wang e colaboradores também mostraram que o TIMP-1 pode ser um bom marcador no diagnóstico na IRA secundária à sepse em pacientes avaliados em departamento de emergência⁶⁴. O TIMP-1 é um potencial biomarcador especialmente em pacientes sépticos, entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o papel diagnóstico e prognóstico na IRA.

1.4 Bioquímica urinária na IRA

Atualmente, a análise da bioquímica urinária tem sido pouco utilizada no diagnóstico e manejo da IRA⁶⁵⁻⁶⁷. Entretanto, estudos recentes demonstram que a análise sequencial de alguns parâmetros da bioquímica urinária tem um potencial papel na detecção precoce da IRA⁶⁸⁻⁷¹. Além disso, a análise dos distúrbios ácido-base do sangue e da urina também pode ser usada para descrever alterações relacionadas à redução da função renal^{72,73}.

A abordagem físico-química, proposta por Stewart⁷⁴ e modificada por Figge⁷⁵, vem ganhando crescente reconhecimento como ferramenta útil para interpretação dos complexos distúrbios ácido-básicos. Nessa abordagem, duas variáveis, além da pressão arterial de gás carbônico, são consideradas determinantes da concentração de H^+ e, conseqüentemente, pH. Essas duas variáveis constituem a diferença de íons fortes (SID, do Inglês, *strong ion difference*) e a concentração total de ácidos fracos não voláteis. O SID é a diferença entre os cátions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) e ânions (Cl^- e lactato⁻) completamente dissociados, normalmente encontrados em soluções fisiológicas. Em condições normais, a concentração total de ácidos fracos não voláteis é a soma de albumina e fosfato, ambos apenas parcialmente dissociados em pHs compatíveis com a vida humana.

O rim tem importante papel na homeostase ácido-básica. De ponto de vista físico-químico, isso ocorre fundamentalmente em razão de mudanças no SID urinário (SIDu). Na fisiologia normal, os valores do SID plasmático e do SIDu são os mesmos (aproximadamente, 42 mEq/L)⁷⁶, e, na urina, o $SID = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$. Em condições normais, os rins respondem à diminuição no SID plasmático aumentando a excreção de amônia (NH_4^+), sendo este o mecanismo principal de aumento de carga ácida urinária⁷⁷. Para contrabalançar a excreção de NH_4^+ e manter a eletroneutralidade, a excreção urinária de Cl^- é aumentada em relação à de Na^+ e K^+ , diminuindo o SIDu.

A fração de excreção de sódio (FENa) é um parâmetro bem conhecido, frequentemente usado na avaliação da IRA⁷⁸. A razão fisiológica para seu uso era o fato de que níveis baixos de FENa (classicamente $< 1\%$) significava função tubular preservada e um estado de avidez por sódio, normalmente atribuído à baixa perfusão renal. O uso de diuréticos tornou difícil a interpretação da FENa e muitos estudos questionaram a utilidade deste índice, pois baixas frações de excreção poderiam estar presentes na ausência de hipoperfusão renal.

A fração de excreção de sódio (FENa) pode ser um indicador de secreção ativa de sódio por dano às células tubulares e redução da reabsorção tubular proximal. Usualmente, o valor de 1% é usado como critério diagnóstico discriminativo para a presença de lesão tubular⁷⁹. Entretanto, alguns estudos mostram que, pelo menos, em pacientes sépticos, a maioria apresenta FENa abaixo de 1%. E alguns autores

descrevem que um valor menor de FENa tem melhor poder discriminativo para IRA persistente^{65,80,81}. A fração de excreção de sódio (FENa) é calculada da seguinte forma: $FENa = [(NaU \text{ (mEq/L)}/Na \text{ (mEq/L)})/(CrU \text{ (mg/dL)}/sCr \text{ (mg/dL)})] \times 100$.

Koyner e colaboradores mostraram que ferramentas tradicionais utilizadas pelos nefrologistas para determinar a localização e natureza da lesão tubular, como FENa e FEUreia, são incapazes de diferenciar a gravidade e os desfechos na IRA. Apesar de existir na literatura alguma evidência sobre o uso de FENa como ferramenta diagnóstica nas primeiras 48 a 72 horas após uma cirurgia⁸², trabalhos mais recentes não comprovaram este resultado⁶¹.

Além da fração de excreção de sódio, outros eletrólitos identificados na urina, como o potássio, também podem refletir alteração tubular. Não existem ainda estudos sobre a avaliação de outros eletrólitos e seu comportamento na IRA.

Maciel e colaboradores estudaram a fração de excreção de potássio como uma potencial ferramenta para avaliação da integridade tubular. O potássio é controlado de forma diferente em relação ao sódio e à ureia, a ativação dos mecanismos de retenção de sódio, incluindo o sistema renina-angiotensina aldosterona, faz parte do desenvolvimento da IRA. Num contexto de IRA, acredita-se que exista, progressivamente, menor filtração glomerular de potássio e um aumento paralelo da excreção de potássio⁸³.

O gradiente transtubular de potássio (TTKG) é utilizado para determinar se a resposta renal à hipercalemia ou hipocalemia é apropriada. Durante a hipercalemia, o TTKG deve ser maior que 7; valores menores sugerem hipoaldosteronismo. Durante a hipocalemia, o TTKG deve ser menor que 3; valores maiores sugerem perda renal de potássio⁸⁴.

Em pacientes com quadros de hipocalemia ou hipercalemia, o grau de excreção renal no néfron distal pode ser estimado pelo cálculo do TTKG. Neste modelo, assume-se que a osmolaridade urinária e plasmática são similares no final do túbulo coletor cortical.

O gradiente transtubular de potássio (TTKG) entre o fluido ao final do túbulo coletor e o plasma pode ser estimado pela seguinte fórmula:

$TTKG = (\text{Potássio Urinário} / \text{Potássio Sérico}) / (\text{Osmolaridade urinária} / \text{Osmolaridade sérica})$.

Atualmente, a análise da bioquímica urinária é pouco utilizada para diagnóstico e manejo da IRA, especialmente na sepse. Entretanto, os estudos são limitados nos pacientes com IRA, e poucos avaliaram de forma sequencial estes parâmetros no curso da IRA. Além do diagnóstico precoce, o padrão bioquímico da urina pode dar informações sobre a etiologia e o prognóstico da IRA.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar se o padrão de elevação dos biomarcadores permite a detecção precoce do diagnóstico de IRA baseado na creatinina em pacientes de alto risco para IRA em Unidade de Terapia Intensiva.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar se o padrão de elevação dos biomarcadores pode auxiliar na predição da gravidade da IRA.
- Avaliar se o padrão de elevação dos biomarcadores, independente da creatinina sérica, está associada à pior evolução dos pacientes na UTI e durante internação hospitalar.
- Determinar se as características da microscopia e bioquímica urinária podem auxiliar na detecção precoce e determinação do prognóstico da IRA.

3 Materiais e Métodos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Coorte prospectiva.

3.2 Seleção da amostra

Foram incluídos pacientes adultos admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva da Nefrologia, Clínica Médica do 4º e 6º andar, Pneumologia, Moléstias Infecciosas, UTI cirúrgica do 9º andar, Unidade de Anestesiologia e Cirurgia do Trauma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que preenchiam os critérios de inclusão abaixo descritos e não apresentavam qualquer critério de exclusão.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Instituição (CAPPesq), número do Protocolo 0567/11 (Apêndice A).

Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CAPPesq (Apêndice B).

3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão eram avaliados nesta ordem:

- Idade maior que 18 anos.
- Admissão com previsão de permanência na UTI por mais de 48 horas.
- Pacientes com sonda vesical de demora (SVD).

- Pacientes com acesso venoso central (CVC) ou pressão arterial invasiva (PAI).

Após estes quatro primeiros itens presentes, eram analisados os critérios de exclusão, caso não apresentasse nenhum, o paciente era avaliado em relação ao risco para IRA:

- Pacientes com alto risco para desenvolver Injúria Renal Aguda, definido pela presença de, pelo menos, um dos critérios abaixo:
 - Ritmo de Filtração Glomerular $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$;
 - Pós-operatório de cirurgia de grande porte;
 - Pós-operatório de cirurgia vascular;
 - Hipotensão com necessidade de droga vasoativa durante a cirurgia ou nas primeiras 48 horas de internação na UTI;
 - Débito urinário menor que 1,5 ml/kg em 3 horas consecutivas.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Transplantados renais.
- Gestantes.
- Anemia (hemoglobina $< 9\text{ g/dl}$ ou hematócrito $< 27\%$).
- Pacientes em cuidados paliativos.
- Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) estágio 5.
- Paciente com IRA já em Terapia de Substituição Renal.
- Pacientes portadores de rim único.

3.3 Cálculo da amostra

O tamanho da amostra para este estudo foi baseado no objetivo principal: avaliar se o diagnóstico de IRA baseado nos biomarcadores precoces de lesão renal pode ser realizado mais precocemente em relação aos critérios diagnósticos atuais.

Baseado em estudos epidemiológicos e aplicando-se o critério da creatinina sérica da classificação de KDIGO, estimamos que a incidência de IRA na população de pacientes críticos com critérios de alto risco seria de 60% em 7 dias. Esses estudos mostram que 90% das IRAs são detectadas nas primeiras 48 horas da internação na UTI. Os estudos experimentais e alguns estudos clínicos comparando o tempo para diagnóstico da IRA mostram que os biomarcadores precoces apresentam elevação entre 24 a 48 horas antes da creatinina sérica em pacientes que evoluem com injúria renal. Com esses dados, calculamos que, para mostrar a diferença de, pelo menos, 1 dia entre o diagnóstico baseado em biomarcadores precoces e a classificação atual, baseada na creatinina sérica, em 25% dos pacientes com IRA, com poder de 85% e um erro alfa de 0,05, precisaríamos incluir 120 pacientes no estudo.

3.4 Período de inclusão

O período de inclusão de pacientes ocorreu de janeiro de 2012 a janeiro de 2015.

Foram rastreados pacientes nas unidades de tratamento intensivo participantes (Nefrologia, Clínica Médica do 4º e 6º andar, Pneumologia, Moléstias Infecciosas, UTI cirúrgica do 9º andar, Unidade de Anestesiologia e Cirurgia do Trauma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), estas unidades apresentam proporções variadas de pacientes com risco de IRA.

3.5 Avaliação dos pacientes admitidos na UTI

Os pacientes admitidos na UTI foram avaliados em relação aos critérios de inclusão, caso apresentasse todos presentes, era, então, analisada a presença de algum critério de exclusão.

Caso o paciente não apresentasse nenhum dos critérios de exclusão, eram avaliados critérios de risco para IRA, se apresentasse algum, era solicitado assinatura do TCLE e, só então, eram incluídos no estudo.

3.6 Coleta de dados da História, Exame Físico e Dados Laboratoriais

Após assinatura do consentimento informado, dados clínicos e laboratoriais foram coletados do prontuário médico por 2 dias e registrados em folha de registro do protocolo.

Os resultados de exames de rotina foram registrados até o 7º dia de internação e fatores associados à terapêutica foram registrados durante um período de acompanhamento de dois dias enquanto o paciente estava na UTI.

Durante o período de acompanhamento, a função renal foi avaliada diariamente. A etiologia presumível da IRA de acordo com o médico nefrologista ou intensivista foi registrada.

3.7 Amostras biológicas

Amostras de sangue (20ml) e urina (30ml) foram coletadas na inclusão do estudo e a cada 12 horas por 48 horas. O sangue era coletado em tubos com anticoagulante EDTA e sem anticoagulante para atender os diferentes tipos de análise. As amostras eram colocadas em gelo e levadas imediatamente ao laboratório da Nefrologia. No laboratório da Nefrologia, parte das amostras foi utilizada para a análise de urina tipo 1, dosagem dos eletrólitos séricos e urinários, dosagem de creatinina, osmolaridade sérica e urinária. O restante da urina e o plasma foram centrifugadas a 3000 rpm por 20 minutos. O plasma foi separado em quatro alíquotas e imediatamente congeladas a - 80° C para a posterior dosagem de biomarcadores.

Os resultados destas análises não foram avaliados durante o período de acompanhamento e não interferiram no cuidado médico do paciente.

As coletas de amostras de biomarcadores eram interrompidas caso se iniciasse qualquer método de diálise. A coleta de amostra do sangue também era interrompida caso o paciente apresentasse queda da hemoglobina (<9g/dl) ou do hematócrito (<27%), ou retirasse o cateter central ou cateter de pressão arterial invasiva. A coleta de urina era suspensa caso a sonda vesical de demora fosse retirada.

Após o período de coleta de amostras de sangue e urina, dados laboratoriais referentes à função renal foram registrados por um período de sete dias, e, depois disso, em relação à alta da UTI e alta hospitalar. As seguintes informações também foram registradas:

- Necessidade de diálise em UTI e durante a internação;
- Função renal na alta da UTI e na alta hospitalar.

3.7.1 Dosagem de biomarcadores de lesão renal

Os novos biomarcadores avaliados neste estudo foram NGAL sérico, NGAL urinário, e um painel urinário com análise do KIM-1, L-FABP, TIMP-1, α -GST e π -GST.

3.7.1.1 Determinação de lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)

Foram realizadas análises das amostras de plasma EDTA e urina utilizando o método de imunoensaio turbidimétrico com partículas reforçadas (PETIA – *Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay*; NGAL Test™; *Bioporto® Diagnostics A/S*) para a determinação quantitativa do NGAL. As amostras foram processadas no analisador automático Labmax 560 no Laboratório Labtest de acordo com as recomendações do fabricante.

A determinação de NGAL foi realizada em amostras de urina e plasma humanos colhido em EDTA utilizando-se o produto NGAL Turbiquest Ref. 365, calibrado com o Calibra NGAL Ref. 367 e submetido ao controle de qualidade com o Qualitrol NGAL Ref. 366.

O ensaio utiliza a metodologia imunoturbidimétrica no qual partículas de poliestirenos são sensibilizadas com anticorpos anti-NGAL e, quando em contato com o analito presente na amostra, causa turbidez do reagente que é proporcional à concentração de NGAL.

O equipamento Labmax 560 foi selecionado para executar o ensaio conforme o protocolo descrito abaixo:

Adição de 150 μL de reagente 1 (R1), em seguida, 3 μL de amostra (calibradores, controles, urina ou plasma EDTA), incubadas a 37°C por 300 segundos e, então, 50 μL de reagente 2 (R2). As absorbâncias são lidas no comprimento de onda de 570 nm e nos tempos de 15 e 300 segundos após a adição de R2.

Para construir a curva de calibração, utilizou-se solução de cloreto de sódio 0,85% (salina), como branco e cinco calibradores, que compõem o produto Calibra NGAL Ref. 367, nas concentrações de 150; 600; 1500; 3000 e 5000 ng/mL.

Na sequência, dois níveis de material controle que compõem o produto Qualitrol NGAL Ref. 366 foram ensaiados e avaliados conforme a recuperação de valor proposta pelo fabricante. Tanto controle quanto calibradores foram ensaiados em triplicata e o coeficiente de variação (CV%) determinado.

As amostras, então, foram ensaiadas para a determinação de NGAL, aquelas que apresentavam valores superiores ao último ponto de calibração eram diluídas 1:10 com salina, reensaiadas e, então, a concentração era multiplicada pelo fator de diluição para recuperar o valor exato do analito.

Todos os ensaios foram conduzidos na Labtest Diagnostica S.A.

3.7.1.2 Painele de Biomarcadores (Milliplex®)

- **Princípio Luminex**

O luminex possui o princípio similar ao ELISA sanduíche. Microesferas coloridas fluorescentes (também chamadas de *beads*) ligam-se de forma covalente aos anticorpos de captura. Os anticorpos de captura são colocados diretamente contra o biomarcador desejado. Após uma série de lavagens para remover as proteínas não ligadas, anticorpos de detecção são adicionados para criar o complexo sanduíche. A detecção final do complexo é formada com a adição do conjugado de streptavidina-ficoeritrina. A ficoeritrina serve como um indicador fluorescente.

O princípio do Luminex está baseado em três principais elementos da tecnologia xMAP (citometria de fluxo adaptada para distinguir *beads* coloridas):

- a) Beads que possuem um código de cor distinto ou um endereço espectral que permite discriminação individual na suspensão multiplex. Isto permite detecção simultânea de inúmeros tipos diferentes de moléculas em um único poço.
- b) Citometro de fluxo com 2 *lasers* associados para medir diferentes moléculas ligadas à superfície das *beads*:
 - (1) Laser vermelho – 635nm – classifica as *beads* em cores distintas, portanto, identifica os diferentes biomarcadores;
 - (2) Laser verde – 532nm – ao excitar a ficoeritrina, gera um sinal proporcional à concentração do biomarcador na amostra.
- c) Processador de sinal digital que administra os dados da fluorescência.

- **Milliplex®**

Esta plataforma utiliza o princípio do Luminex e foi utilizada para a dosagem dos seguintes biomarcadores urinários: GST α , GST π , TIMP-1, KIM-1 e L-FABP.

3.8 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de IRA após a internação na UTI, baseado na classificação de KDIGO utilizando creatinina.

Os desfechos secundários foram a necessidade de Terapia de Substituição Renal e a mortalidade hospitalar.

3.9 Definições

3.9.1 Injúria renal aguda

Injúria renal aguda (IRA): definida como estágio 1 da classificação KDIGO (Tabela 1); aumento absoluto de CrS de 0,3 mg/dl em 48 horas e/ou aumento relativo de $> 150 - 200\%$ ($1,5 - 200\%$) a CrS de referência em 7 dias, e/ou uma redução no débito urinário ($< 0,5$ ml/kg/h em um período de 6 horas).

3.9.2 Oligúria

Oligúria foi definida como débito urinário inferior a 1,50 ml/kg em 6 horas consecutivas.

3.9.3 Recuperação da função renal

Recuperação será classificada como recuperação completa, parcial e sem recuperação. Recuperação completa da função renal será definida como uma creatinina sérica que não ultrapasse 0,3 mg/dl em relação à basal. Recuperação parcial será definida como uma CrS $> 0,3$ mg/dl ou 50% ou superior à basal, mas não dependente de diálise.

3.9.4 IRA em doença renal crônica

Pacientes com história de proteinúria ou outras anormalidades urinárias, diminuição tamanho renal em ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética ou história conhecida da lesão renal serão definidos como doença renal crônica agudizada.

3.9.5 Creatinina basal

A creatinina basal foi definida como a creatinina (mg/dl) no sistema laboratorial da instituição antes da internação nos últimos 3 meses (90 dias).

3.9.6 Creatinina de referência na admissão hospitalar

A creatinina de referência na admissão hospitalar foi definida como a creatinina (mg/dl) nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

3.9.7 Creatinina de referência na admissão da UTI

A creatinina referência UTI foi definida como a creatinina (mg/dl) nas primeiras 24 horas da admissão da admissão na UTI.

3.9.8 Injúria renal aguda transitória

Injúria Renal Aguda Transitória foi definida como qualquer IRA definida pelo critério do KDIGO que tivesse resolução em 3 dias sem realização de TRS⁸⁵.

3.9.9 Injúria renal aguda persistente

Injúria Renal Aguda Persistente foi definida como qualquer IRA definida pelo critério do KDIGO que tivesse duração maior que 3 dias ou caso o paciente morresse dentro destes 3 dias em IRA⁸⁵.

3.9.10 Injúria renal aguda definida pelo NGAL

O termo “NGAL (-)” ou “NGAL (+)” foi usado para indicar a presença ou ausência de injúria tubular, que foi definida pelo nível de NGAL originado do melhor ponto de especificidade e sensibilidade para predição de IRA⁸⁶. O termo “CrS (-)” ou “CrS (+)” foi usado para indicar a ausência ou presença de IRA pela classificação do KDIGO.

3.10 Análise estatística

Inicialmente, a análise estatística objetivou uma caracterização da amostra, para isso, foram utilizadas medidas descritivas (média e desvio padrão, mediana, percentis 25 e 75) para as variáveis quantitativas e distribuições de frequências para as variáveis qualitativas. As variáveis contínuas foram expressas com média $\pm$ desvio padrão ou como mediana e percentis de 25-75 de acordo com o tipo de distribuição.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição. Os testes de T de Student ou Mann-Whitney foram utilizados para comparação das variáveis entre dois grupos. Para comparar mais de dois grupos, foi usado o teste de Kruskal-Wallis. O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis permite a comparação múltipla de três tratamentos ou categorias. No teste de Kruskal-Wallis, a hipótese nula é a de que não há diferença entre as medianas das categorias; e a hipótese alternativa é a de que, pelo menos, uma diferença significativa entre as categorias ou os tratamentos estudados. No caso de diferença significativa, o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado para a comparação dois a dois dos valores centrais entre os grupos pesquisados.

Para comparação das variáveis qualitativas (categóricas) entre os grupos, foram utilizados o teste Qui-quadrado e o teste de Fischer.

As Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC- *Receiver Operating Characteristic*) foram realizadas para demonstrar a relação entre a sensibilidade e a especificidade dos exames que apresentam resultados contínuos e, assim, determinar os melhores valores de corte para os biomarcadores. A área sob a curva ROC acima de 0,70 foi considerada como desempenho satisfatório.

Na análise multivariada foi utilizada a regressão logística, pois a variável de saída era categórica dicotômica e as variáveis preditivas contínuas ou categóricas. Foram realizados os cálculos de *Odds Ratio* (Razão de Chances) e do intervalo de confiança de 95% (IC). As análises foram realizadas no *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20 (Chicago, Illinois). Em todos os testes estatísticos utilizados, foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Rastreamento

No período de janeiro de 2012 a janeiro de 2015, foram avaliados 376 pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva da Nefrologia, Clínica Médica do 4º, Pneumologia, UTI cirúrgica do 9º andar, Unidade de Anestesiologia e Cirurgia do Trauma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram excluídos 306 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão ou por apresentarem algum critério de exclusão, os motivos foram especificados detalhadamente no fluxograma abaixo (Figura 5).

Figura 5 – Rastreamento do estudo.

4.2 Perfil da população analisada

O principal tipo de admissão foi cirúrgica (90%), principalmente em caráter de urgência (58,6%). A grande maioria dos pacientes incluídos no estudo era proveniente da Unidade de Anestesiologia (74,3%), o restante dos pacientes se distribuiu entre as outras unidades: UTI do Trauma (14,3%), UTI Cirúrgica do 9º andar (4,3%), UTI da Nefrologia (2,9%), UTI da Pneumologia (2,9%) e PS 4º andar (1,4%), Tabela 3 e Figura 6.

Tabela 3 - Distribuição entre as Unidades de Terapia Intensiva.

Unidades de TI	N (%)
Anestesiologia (UAC)	52 (74,3%)
Trauma	10 (14,3%)
UTI cirúrgica 9º andar	3 (4,3%)
Nefrologia 4º andar	2 (2,9%)
Pneumologia	2 (2,9%)
Pronto Socorro 4º andar	1 (1,4%)

Figura 6 – Distribuição dos pacientes nas diferentes UTI do HCFMUSP.

Os principais motivos de internação na UTI foram pós-operatório de cirurgia vascular (CCV) (33%), pós-operatório de cirurgia abdominal (23%), trauma (19%), pós-operatório de Neurocirurgia (8%), choque séptico (3%) e causas variadas (10%).
Figura 7.

Figura 7 – Motivo de internação na UTI.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,9%) com a média de idade de 57 anos (+/- 17). As principais comorbidades apresentadas por esta população eram Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM), as causas estão detalhadas na tabela abaixo:

Tabela 4 - Comorbidades da população do estudo

Comorbidades	N (%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	39 (57,4%)
Diabetes Mellitus	16 (23,5%)
Doença Vascular Periférica (DVP)	14 (20,9%)
Aneurisma de Aorta	12 (17,9%)
Neoplasias	10 (14,7%)
Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)	9 (13,4%)
Insuficiência Coronariana (ICO)	7 (10,4%)
Doença Hepática Crônica	5 (7,1%)

4.3 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA

Setenta pacientes foram incluídos na análise. Inicialmente, os pacientes foram avaliados em relação ao diagnóstico de IRA de acordo com a classificação do KDIGO. Utilizou-se o critério de IRA pela creatinina. A creatinina basal foi utilizada para análise, e, naqueles pacientes que não tinham este dado, foi utilizada a creatinina de referência.

Esta análise mostrou que 32 (46%) pacientes apresentaram IRA durante a internação pelo critério do KDIGO. Os grupos que fizeram IRA durante a internação foram classificados nos seguintes grupos (Figura 8):

- IRA antes da UTI: 3 pacientes.
- IRA transitória na UTI: 11 pacientes
- IRA persistente na UTI: 18 pacientes

Figura 8 – Pacientes incluídos e evolução para IRA.

4.4 Características clínicas e demográficas entre os grupos IRA transitória, IRA persistente e sem IRA

Os pacientes que fizeram IRA antes da internação na UTI foram excluídos da análise em função do objetivo principal do estudo em avaliar IRA na UTI.

Desta forma, os grupos IRA persistente na UTI, IRA transitória na UTI e o grupo sem IRA foram comparados.

Houve predomínio do sexo masculino em todos os grupos, e não houve diferença em relação às comorbidades entre os diferentes grupos (Tabela 5).

Tabela 5 - Características basais entre os grupos IRA transitória, IRA persistente e sem IRA.

	Sem IRA (N= 38)	IRA transitória (N=11)	IRA persistente (N=18)	Valor de p
Sexo masculino	23 (60,5%)	7 (63,6%)	13 (72,6%)	p = 0,278
Idade (anos)	55 (+/-19)	63 (+/- 14)	61 (+/-16)	p = 0,267
HAS	19 (52,8%)	6 (54,5%)	11 (61,1%)	p = 0,843,
DM	7 (19,4%)	2 (18,2%)	5 (27,8%)	p = 0,748
Doença Vascular Periférica	7 (20%)	0 (0%)	5 (27,8%)	p = 0,171
Aneurisma Aorta	4 (11,4%)	3 (27,3%)	5 (27,8%)	p = 0,257
Neoplasia	5 (13,9%)	3 (27,3%)	2 (11,1%)	p = 0,470
Doença Hepática Crônica	4 (11,4%)	1 (9,1%)	0 (0%)	p = 0,335
Insuficiência Cardíaca	6 (17,6%)	1 (9,1%)	1 (5,6%)	p = 0,449
Insuficiência Coronariana	3 (8,6%)	2 (18,2%)	2 (11,1%)	p = 0,672

IRA: Injúria renal aguda. Variáveis contínuas estão expressas mediana e percentis de 25-75. Variáveis categóricas expressas como número absoluto e percentagem.

Nenhum grupo fez uso de anti-inflamatório não esteroide (AINE), nem Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueador de receptora de Angiotensina (BRA) nas primeiras 48h de pós-operatório.

O grupo com IRA persistente teve uma tendência a um maior número de pacientes sedados e em ventilação mecânica. E apresentou maior percentual de pacientes em uso drogas vasoativas (p = 0,012) e em uso de dose maiores de noradrenalina (p = 0,017) nas primeiras 24h de internação na UTI (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise univariada das intercorrências nas primeiras 24h de internação.

Intercorrências 24h	Sem IRA (N=38)	IRA Transitória (N=11)	IRA Persistente (N=18)	Valor de p
Contraste	10 (28,6%)	2 (20%)	6 (33,3%)	$p = 0,756$
Transfusão	9 (26,5%)	5 (50%)	7 (41,2%)	$p = 0,306$
Cirurgia	30 (88%)	9 (81,8%)	16 (88,9%)	$p = 0,833$
Hipotensão (PAM < 65 mmHg)	26 (72,2%)	8 (80%)	16 (88,9%)	$p = 0,373$
Descompensação cardíaca 24h	3 (8,3%)	1 (10%)	2 (11,1%)	$p = 0,944$
Outras causas Nefrotoxicidade	7 (19,4%)	2 (20%)	2 (11,1%)	$p = 0,722$
Infecção	9 (27,3%)	4 (40%)	5 (29,4%)	$p = 0,70$
Sedação	12 (37,5%)	3 (30%)	11 (68,8%)	$p = 0,071$
Ventilação Mecânica	15 (46,9%)	6 (60%)	12 (70,6%)	$p = 0,271$
Drogas Vasoativas	17 (53,1%)	6 (54,5%)	16 (94,1%)*	$p = 0,012$
Dose Noradrenalina (mcg/min)	0 (0-8,1)	4 (0-12,5)	20 (5,3-36,3)*	$p=0,017$
Diurético	6 (18,2%)	1 (10%)	2 (11,8%)	$p = 0,742$
Diurese (ml)	1000 (500-1900)	640 (557,5-1562)	800 (300-1500)	$p = 0,637$
Balanco hídrico (ml)	824 (96-1842)	1094 (433-1882)	1750 (633-4262)	$P=0,136$

IRA: Injúria renal aguda. Variáveis categóricas expressas como número absoluto e percentagem. As variáveis contínuas como mediana e percentis 25 e 75, as probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. O asterisco * indica resultado com diferença estatística ($p < 0,05$).

O grupo IRA persistente apresentou maior proporção de pacientes com hipotensão (PAM < 65 mmHg), necessidade de ventilação mecânica, necessidade de droga vasoativa e doses mais elevadas de noradrenalina no segundo dia de internação na UTI com diferença estatística entre os grupos, como podemos observar na tabela abaixo (Tabela 7).

Além disso, o grupo IRA persistente também apresentou menor débito urinário e um balanço hídrico mais positivo especialmente nas 48h de UTI ($p < 0,05$).

Tabela 7 - Análise univariada das intercorrências nas primeiras 48h de internação.

Intercorrências 48h	Sem IRA (N=38)	IRA transitória (N=11)	IRA persistente (N=18)	Valor de p
Contraste	0	0	0	
Transusão	4 (12,9%)	1 (11,1%)	3 (20%)	$p = 0,774$
Cirurgia	0	0	1 (6,7%)	$p = 0,275$
Hipotensão (PAM < 65 mmHg)	9 (30%)	4 (44,4%)	11 (73,3%)*	$p = 0,022$
Descompensação cardíaca 24h	1 (3,1%)	0 (10%)	2 (11,8%)	$p = 0,124$
Outras causas Nefrotoxicidade	1 (3,1%)	0	1 (6,2%)	$p = 0,689$
Infecção	10 (32,2%)	3 (37,5%)	8 (53,4%)	$p = 0,70$
Sedação	9 (30,0%)	3 (33,3%)	8 (57,1%)	$p = 0,214$
Ventilação Mecânica	11 (37,9%)	3 (37,5%)	11 (78,6%)*	$p = 0,034$
Drogas Vasoativas	8 (30,8%)	2 (25%)	12 (85,7%)*	$p = 0,002$
Dose de noradrenalina (mcg/min)	0	0 (0-4)	14,7 (0-42,5)*	$p = 0,006$
Diurético	4 (12,9%)	2 (22,2%)	1 (8,3%)	$p = 0,064$
Diurese (ml)	1625 (912-2180)	950 (610-1237)	465 (212 -1187)*	$p = 0,005$
Balanco hídrico (ml)	144 ((-812 -1426)	745 (148-1392)	1810 (598-2950)*	$p = 0,039$

IRA: Injúria renal aguda. Variáveis categóricas expressas como número absoluto e percentagem. As variáveis contínuas como mediana e percentis 25 e 75, as probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. O asterisco * indica resultado com diferença estatística ($p < 0,05$).

Em relação à gravidade da IRA, o grupo com IRA transitória foi classificado com 100% dos pacientes com estágio KDIGO 1. Já o grupo com IRA persistente apresentou 17% com KDIGO 1, 27 % com KDIGO 2 e 56% com KDIGO 3 como detalhado na Tabela 8, abaixo.

Tabela 8 – Escore de gravidade entre os pacientes que desenvolveram IRA.

Escore de Gravidade	IRA transitória (N =11)	IRA persistente (N = 18)
KDIGO 1	11 (100%)	3 (17%)
KDIGO 2	0	5 (27%)
KDIGO 3	0	10 (56%)

4.5 Bioquímica urinária entre os grupos sem IRA, IRA transitória e IRA persistente

Os grupos IRA transitória, IRA persistente e sem IRA foram comparados em relação às características da bioquímica urinária nas primeiras 48 horas após a inclusão no estudo. Foram avaliados os índices SID urinário, FENa e TTKG.

Em uma análise comparativa entre os três grupos quanto à variável SID urinário, conforme se observa na tabela abaixo, não houve diferença significativa, de escores da variável SID entre os grupos de IRA.

Tabela 9 - SID urinário entre os grupos estudados.

Tempos SID urinário (mEq/L)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	62,8 (18,6-93,4)	69,1 (13,9 -127,2)	77,8 (51,3-91,7)	p = 0,559
12h	78,5 (33,8 –101,1)	57,6 (7,1-100,0)	91,4 (67 - 104)	p = 0,355
24h	60 (41,25 – 105,9)	101 (21,7 – 104,4)	80,2 (59,9 – 93,9)	p = 0,490
36h	43,5 (27,1- 97,5)	47,3 (21,7-48,1)	74,6 (62,3 – 100,9)	p = 0,181
48h	36,7 (4,4 – 85,2)	55,9 (34,7 – 106,4)	78,8 (53,8 -108)	p = 0,173

IRA: Injúria renal aguda. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e percentis 25 e 75, as probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. O asterisco * indica resultado com diferença estatística (p< 0,05).

Comparando-se os grupos quanto à variável FENa, a mediana da fração de excreção de sódio foi <1% em todos os grupos e foi verificada diferença significativa no primeiro momento da coleta (admissão) com um valor-p de 0.015, como se observa na Tabela 10 e Figura 9. No primeiro momento, por meio de uma comparação dois a dois, o grupo IRA persistente apresentou maior mediana de FENa do que as demais categorias.

Tabela 10 - Avaliação dos escores referentes à FENa entre os grupos.

Tempos FENa (%)	Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	Valor de p
Admissão	0,36 (0,23 - 0,59)	0,29 (0,15 - 0,58)	0,68 (0,42 - 1,74)	p = 0,015*
12h	0,30 (0,18 - 0,70)	0,40 (0,20 - 1,60)	0,73 (0,33 - 1,59)	p = 0,068
24h	0,64 (0,31 - 1,29)	0,39 (0,12 - 0,92)	0,84 (0,36 - 2,95)	p = 0,362
36h	0,71 (0,23 - 1,40)	0,31 (0,15 - 3,31)	0,73 (0,23 - 4,03)	p = 0,877
48h	0,55 (0,27- 1,01)	0,95 (0,35 - 3,34)	0,63 (0,20 - 3,08)	p = 0,530

IRA: Injúria renal aguda. Variáveis categóricas expressas como número absoluto e porcentagem. As variáveis contínuas como mediana e percentis 25 e 75, as probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. O asterisco * indica resultado com diferença estatística (p< 0,05).

Figura 9 – Representação gráfica (diagrama de caixa) em relação ao FENa à admissão.

A comparação em relação ao TTKG mostrou diferença significativa, de escores medianos de TTKG entre os grupos pesquisados na quarta e quinta coletas (36h e 48h), conforme se observa na Tabela 11 e Figura 10. Para estes momentos, por meio de uma comparação dois a dois, o grupo IRA Persistente apresentou maior mediana de TTKG do que as demais categorias.

Tabela 11 - Avaliação dos escores referentes ao TTKG por tipo de IRA.

Tempos TTKG	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	7,34 (5,23 - 10,10)	8,72 (6,02 - 11,90)	7,31 (5,95 - 10,52)	p = 0,771
12h	6,95 (4,65 - 9,09)	6,70 (4,52 - 10,26)	10,82 (7,00 - 11,93)	p = 0,102
24h	6,56 (3,56 - 8,98)	6,64 (5,89 - 7,98)	9,15 (6,92 - 11,96)	p = 0,118
36h	5,76 (3,35 - 7,15)	4,88 (4,40 - 5,83)	8,03 (6,64 - 12,65)*	p = 0,026
48h	4,75 (3,47 - 6,29)	4,92 (3,24 - 5,89)	11,38 (7,25 - 16,03)*	p = 0,015

IRA: Injúria renal aguda. Variáveis categóricas expressas como número absoluto e percentagem. As variáveis contínuas como mediana e percentis 25 e 75, as probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. O asterisco * indica resultado com diferença estatística ($p < 0,05$).

Figura 10 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do TTKG com 36h e 48h.

4.6 Biomarcadores entre os grupos sem IRA, IRA transitória e IRA persistente

Durante todas as dosagens nas primeiras 48 horas de internação na UTI, os níveis de NGAL urinário foram maiores nos grupos que desenvolveram IRA,

maiores níveis atingidos pelo grupo com IRA persistente com diferença estatística em todos os momentos. Dados detalhados na Tabela 12:

Tabela 12 - NGAL urinário durante as primeiras 48h de internação.

Tempos NGAL urinário (ng/mL)	Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	Valor de p
Admissão	50,7 (20,9 - 139,1)	80,1 (34,9 - 383,1)	440,3 (100,2 - 3903,5)*	<0,001
12h	55,5 (24,2 - 124,6)	66,7 (43,8 - 308,1)	524,5 (83,0 - 3214,4)*	0,001
24h	52,9 (24,8 - 127,2)	49,3 (37,1 - 223,6)	1219,5 (69,8 - 3621,5)*	0,004
36h	44,3 (16,3 - 109,7)	50,7 (20,6 - 192,1)	797,9 (129,4 - 3713,7)*	0,002
48h	76,6 (34,7 - 254,7)	82,0 (10,0 - 171,3)	420,7 (143,0 - 3477,1)*	0,049

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Em relação ao NGAL sérico os níveis foram mais elevados durante todas as dosagens nas primeiras 48 horas de internação na UTI, maiores níveis atingidos pelo grupo com IRA persistente com diferença estatística em todos os momentos, exceto na última coleta. Dados detalhados nas Tabelas 13 e Figuras 11 a 15:

Tabela 13 - NGAL sérico durante as primeiras 48h de internação.

Tempos NGAL sérico (ng/ml)	Sem IRA	IRA transitória	IRA persistente	Valor de p
Admissão	122,6 (67,9-184,4)	148,1 (58,8 - 217,7)	495,5 (314,6 - 831,8)*	<0,001
12h	116,1 (46,5 -173,1)	144,0 (47,7 - 297,1)	378,9 (203,9 - 739,5)*	0,001
24h	97,1 (44,4 -168,9)	136,9 (55,6 - 187,2)	633,6 (360,5 -1172,8)*	<0,001
36h	77,6 (39,0 - 178,7)	142,7 (43,4 - 281,0)	545,4 (209,3 - 719,4)*	0,005
48h	86,7 (8,5 - 174,0)	175,5 (108,1 - 320,0)	715,6 (264,8 - 987,4)	0,020

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Figura 11 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no primeiro momento de coleta. IRA = injúria renal aguda.

Figura 12 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no segundo momento de coleta. IRA = injúria renal aguda.

Figura 13 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no terceiro momento de coleta. IRA = injúria renal aguda.

Figura 14 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no quarto momento de coleta. IRA = injúria renal aguda.

Figura 15 – Representação gráfica (diagrama de caixa) do NGAL sérico no quinto momento de coleta. IRA = injúria renal aguda.

Em relação ao desempenho dos outros biomarcadores, o L-FABP apresentou diferença entre os grupos em 4 momentos da coleta (Tabela 14) e o KIM-1 teve uma tendência a apresentar maiores níveis no grupo IRA persistente, porém somente com 24h apresentou diferença significativa (Tabela 15).

Tabela 14 - L-FABP durante as primeiras 48h de internação.

L-FABP (ng/ml)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	35,3 (5,7 - 56,9)	5,7 (5,7 - 89,3)	168,9 (6,6 - 406,0)*	0,047
12h	29,0 (5,7 - 72,3)	21,9 (7,4 - 66,0)	88,4 (18,6 - 444,1)	0,136
24h	21,5 (5,7 - 61,3)	19,0 (5,7 - 31,2)	114,7 (12,4 - 422,9)*	0,039
36h	13,51 (5,72 - 76,88)	10,44 (5,72 - 30,20)	140,96 (30,87 - 479,73)*	0,018
48h	5,72 (5,72 - 47,59)	5,72 (5,72 - 13,51)	254,59 (33,81 - 516,18)*	0,022

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Tabela 15 - KIM-1 durante as primeiras 48h de internação.

Tempos KIM-1 (ng/ml)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	4,4 (1,3 - 10,0)	5,5 (2,1 - 16,7)	12,0 (2,3 - 17,3)	0,066
12h	5,4 (2,6 - 11,3)	7,4 (4,7 - 16,1)	6,6 (1,7 - 19,1)	0,305
24h	4,5 (2,4 - 6,1)	4,3 (2,0 - 6,8)	11,4 (6,7 - 21,3)*	0,023
36h	4,1 (2,9 - 8,9)	3,8 (1,9 - 16,0)	9,3 (6,2 - 17,2)	0,182
48h	5,1 (3,2 - 10,2)	4,1 (1,0 - 19,1)	16,0 (9,2 - 17,2)	0,11

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Já em relação aos biomarcadores α -GST, π -GST e TIMP-1 não se constatou diferença significativa entre as medianas dos grupos pesquisados em todos os momentos (Tabelas 16, 17 e 18).

Tabela 16 - α -GST durante as primeiras 48h de internação.

α -GST (ng/ml)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	0,6 (0,4 - 2,1)	0,6 (0,4 - 5,8)	1,9 (0,3 - 10,3)	0,725
12h	0,5 (0,4 - 2,6)	0,5 (0,3-0,7)	1,1 (0,4 - 5,8)	0,51
24h	0,5 (0,4 - 2,8)	0,4 (0,3 - 1,2)	0,5 (0,4 - 1,2)	0,721
36h	0,5 (0,3 - 3,0)	0,4 (0,3 - 2,2)	1,9 (0,4 - 2,7)	0,829
48h	0,5 (0,4 - 2,2)	1,3 (0,6 - 17,1)	0,5 (0,4 - 1,0)	0,363

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Tabela 17 - π -GST durante as primeiras 48h de internação.

Tempos π -GST (ng/mL)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	11,0 (3,1 - 32,1)	22,0 (7,0 - 27,8)	19,8 (3,4 - 161,6)	0,417
12h	16,8 (3,8 - 36,7)	14,8 (6,4 - 40,9)	8,9 (3,7 - 135,5)	0,765
24h	10,7 (4,2 - 21,4)	15,6 (4,4 - 18,2)	6,9 (3,2 - 81,0)	0,778
36h	10,3 (3,7 - 16,5)	20,2 (4,5 - 40,2)	6,4 (1,7 - 191,3)	0,417
48h	10,5 (7,3 - 41,8)	20,9 (7,0 - 69,2)	4,3 (2,4 - 10,0)	0,159

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

Tabela 18 - TIMP-1 durante as primeiras 48h de internação.

Tempos TIMP-1 (ng/ml)	Sem IRA	IRA Transitória	IRA Persistente	Valor de p
Admissão	8,9 (2,4 - 20,3)	45,1 (0,1 - 67,3)	0,1 (0,1 - 19,9)	0,06
12h	10,3 (2,5 - 33,1)	17,4 (0,1 - 37,1)	5,6 (0,1 - 37,7)	0,668
24h	12,9 (5,4 - 75,6)	20,9 (7,6 - 38,3)	1,7 (0,1 - 38,7)	0,205
36h	10,5 (4,2 - 39,4)	9,7 (2,6 - 25,0)	4,1 (0,1 - 16,6)	0,191
48h	16,4 (5,1 - 36,0)	4,8 (0,1 - 22,6)	0,1 (0,1 - 19,2)	0,091

Nota: As variáveis contínuas estão expressas como medianas e percentis 25-75. As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Kruskal-Wallis. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas.

4.7 Análises das curvas ROC

O NGAL sérico e o urinário apresentaram o melhor desempenho entre os biomarcadores em relação ao caráter discriminatório para diagnóstico da IRA.

As AUC durante os cinco momentos da coleta do NGAL sérico foram, respectivamente, 0,74 (IC 95% 0,52-0,96), 0,72 (IC 95% 0,48 – 0,96), 0,88 (IC 95% 0,71 – 1,00), 0,75 (IC 95% 0,52 – 0,98) e 0,84 (IC 95% 0,67 – 1), ver Figura 16. À análise da curva ROC, o melhor valor discriminatório para IRA na avaliação do NGAL sérico foi > 160 ng/ml.

Com relação ao NGAL urinário para os cinco momentos de coleta, as AUC foram, respectivamente, 0,62 (IC 95% 0,36 - 0,87), 0,66 (IC 95% 0,42 - 0,90), 0,65 (IC 95% 0,42 - 0,89), 0,68 (IC 95% 0,45 - 0,92), 0,70 (IC 95% 0,47 - 0,93). O melhor valor para o diagnóstico de IRA pelo NGAL urinário > 109 ng/ml.

Figura 16 – Curva ROC do NGAL sérico. Melhor AUC = 0,88 (IC 95% 0,71 – 1,00) no terceiro momento de coleta.

O L-FABP apresentou as AUC = 0,58 (IC 95% 0,35 – 0,81), AUC = 0,67 (IC 95% 0,46 - 0,88), 0,69 (IC 95% 0,48 – 0,90), AUC = 0,62 (IC 95% 0,40 – 0,84) e AUC = 0,56 (IC 95% 0,33 – 0,79) respectivamente para os momentos de 1 a 5, com o melhor valor discriminatório para o diagnóstico de IRA níveis acima 22,15 ng/ml.

Para o KIM-1, análise da curva ROC demonstrou as AUC = 0,72 (IC 95% 0,34 – 0,81), AUC = 0,59 (IC 95% 0,37 - 0,81), AUC = 0,69 (IC 95% 0,47 – 0,89), AUC = 0,50 (IC 95% 0,26 – 0,73) e AUC = 0,53 (IC 95% 0,29 – 0,78) respectivamente para os momentos de 1 a 5, com o melhor valor discriminatório para o diagnóstico de IRA níveis acima 4,79 ng/ml.

Em relação ao TIMP-1 a curva ROC apresentou as AUC = 0,42 (IC 95% 0,18 – 0,67), AUC = 0,59 (IC 95% 0,36 - 0,81), AUC = 0,48 (IC 95% 0,25 – 0,71), AUC = 0,30 (IC 95% 0,010 – 0,50) e AUC = 0,31 (IC 95% 0,10 – 0,52) respectivamente para os momentos de 1 a 5, com o melhor valor discriminatório para o diagnóstico de IRA níveis acima 16,72 ng/ml.

Os biomarcadores π -GST e α -GST tiveram curvas com resultados pouco satisfatórios para discriminar indivíduos com IRA e sem IRA na população estudada, apresentaram, respectivamente, a melhor AUC de 0,47 (IC 95% 0,23 – 0,71) no momento 4 e de 0,56 (IC 95% 0,33 – 0,78) no tempo 5, com os respectivos valores de corte para diagnóstico de IRA: π -GST = 16,75 ng/ml e α -GST = 0,435 ng/ml e. Todos biomarcadores apresentaram pior desempenho em relação ao NGAL.

4.8 Avaliação dos biomarcadores *versus* creatinina

O objetivo principal do estudo era avaliar a precocidade dos biomarcadores em relação ao diagnóstico clínico da IRA na UTI baseado na creatinina. Utilizando os valores de corte definidos na curva ROC em relação ao NGAL sérico (> 160 ng/ml) e urinário (> 109ng/ml) para diagnóstico de injúria renal aguda, o NGAL urinário faria o diagnóstico em oito pacientes (27,6%) com mediana de 24 horas de antecedência em relação à creatinina e o NGAL sérico em 16 pacientes (59,3%) também com mediana de 24 horas de precocidade. Nesta população, o NGAL mostrou-se mais precoce em relação à creatinina no grupo de pacientes que fez diagnóstico clínico de IRA na UTI pelo critério da creatinina do KDIGO.

Figura 17 –Gráfico esquemático em relação a precocidade do diagnóstico da IRA pelo NGAL.

Os pacientes foram divididos em relação à positividade ou negatividade do NGAL sérico e urinário *versus* o diagnóstico de IRA pelo KDIGO, notaram-se os seguintes resultados conforme detalhado nas tabelas abaixo (Tabelas 19 e 20):

Tabela 19 - NGAL sérico *versus* creatinina.

NGAL sérico	
NGALs - / sCr -	20 (30%)
NGALs + / sCr -	16 (25%)
NGALs - / sCr +	5 (8%)
NGALs + / sCr +	24 (37%)

Tabela 20 - NGAL urinário *versus* creatinina.

NGAL urinário	
NGALu - / sCr -	25 (37%)
NGALu + / sCr -	13 (19%)
NGALu - / sCr +	10 (15%)
NGALu + / sCr +	19 (28%)

Em relação à tabela acima, é importante ressaltar o grupo que não alterou creatinina, mas positivou marcador, atualmente considerado o grupo com lesão estrutural sem injúria funcional e não diagnosticado pelos critérios atuais.

4.9 Desfechos

O grupo sem IRA apresentou 11,7% (4 óbitos) de mortalidade, o grupo com IRA transitória apresentou 45,4% (5 óbitos) e o grupo com IRA persistente, 72,2% (13 óbitos). A taxa de mortalidade entre os grupos teve diferença significativa ($p < 0,001$), com elevada taxa no grupo com IRA persistente.

Seis pacientes (37,5%) dos pacientes que fizeram IRA pela creatinina, todos no grupo IRA persistente, necessitaram de Terapia de Substituição Renal no período de acompanhamento do estudo, todos apresentavam NGAL positivo.

O número de dias de internação hospitalar nos grupos sem IRA foi 24 (11-32), no grupo IRA transitória, foi 20 (13-29) e, no grupo IRA persistente, foi 18 (11-23). O tempo de internação na UTI nos respectivos grupos foi: sem IRA 4 (3 a 8), IRA transitória 5 (4 a 12) e IRA permanente 5 (3 a 7). Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação hospitalar nem em relação ao tempo de internação na UTI.

Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram níveis significativamente mais elevados de NGAL sérico nos primeiros quatro tempos de coleta: admissão ($p = 0,001$), 12h ($p < 0,001$), 24h ($p < 0,001$) e 36h ($p < 0,001$) como mostram as tabelas e gráficos abaixo.

Tabela 21 – Medianas NGAL sérico nos pacientes que evoluíram a óbito.

NGAL sérico (ng/ml)	Sobreviventes	Não sobreviventes	Valor de p
Admissão	138,3 (67,7 - 215,75)	406,9 (150,8 - 726,2)*	0,001
12h	116,1 (46,80 - 173,9)	275,6 (155,9 - 662,1)*	< 0,001
24h	97,1 (44,2 - 176,5)	324,6 (182,9 - 662,2)*	< 0,001
36h	71,7 (34,4 - 162,6)	364,5 (181,7 - 622,4)*	< 0,001
48h	115,4 (34 - 235,4)	183,9 (120 - 484,4)	0,266

As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste de Mann-Whitney. Os valores de p-valor $< 0,05$ indicam diferença estatística.

Figura 18 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no primeiro momento de coleta.

Figura 19 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no segundo momento de coleta.

Figura 22 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL sérico no quinto momento de coleta.

Os níveis de NGAL urinário foram significativamente mais elevados em todos os momentos avaliados como mostra a tabela e gráfico abaixo.

Tabela 22 – Medianas NGAL urinário nos pacientes que evoluíram a óbito.

NGAL urinário (ng/ml)	Sobreviventes	Não sobreviventes	Valor p
Admissão	51,5 (21,4 - 111,6)	396,15 (106,1 - 3676,0)*	p = 0,001
12h	52,5 (26,3 - 121,3)	318,8 (75,9 - 2648,2)*	p < 0,001
24h	50,95 (25,8 - 138,1)	242,4 (57,7 - 2343,1)*	p < 0,001
36h	46,3 (16,4 - 109,1)	214,7 (97,7 - 1187,5)*	p < 0,001
48h	46,9 (17,0 - 235,75)	207,9 (100,5 - 1692,1)*	p = 0,266

Figura 23 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no primeiro momento de coleta.

Figura 24 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no segundo momento de coleta.

Figura 25 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no terceiro momento de coleta.

Figura 26 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no quarto momento de coleta.

Figura 27 – Representação gráfica (diagrama de caixa) da comparação dos óbitos e NGAL urinário no quinto momento de coleta.

Em relação aos outros biomarcadores avaliados, o KIM-1 e o TIMP-1 apresentaram níveis mais elevados à admissão no grupo que evoluiu a óbito. Tanto o α -GST quanto TIMP-1 foram mais elevados na coleta de 24h após a admissão. Os níveis foram semelhantes entre os dois grupos em relação ao L-FABP e π -GST.

Quando os grupos são analisados em relação à positividade de biomarcador *versus* a creatinina, como mostrado no item 4.8, existe diferença significativa de mortalidade entre o grupo com NGAL e creatinina positivos em relação a todos os outros, como podemos ver nas tabelas abaixo. Importante salientar que o grupo que apresenta biomarcador positivo com creatinina negativa (tanto NGAL urinário e sérico) que apresentou maior taxa de mortalidade que grupo sem alteração (NGAL e creatininas negativos), porém sem diferença estatística ($p = 0,48$).

Tabela 23 – NGAL urinário *versus* creatinina.

NGAL urinário X Creatinina	Mortalidade
NGALU neg e Creat neg	2/25 (8%)
NGALU pos e Creat neg	2/13 (15,3%)
NGALU neg e Creat pos	2/10 (30%)
NGALU pos e Creat pos	15/19 (79%)*
Valor de p < 0,001	

Tabela 24 – NGAL sérico *versus* creatinina.

NGAL sérico X Creatinina	Mortalidade
NGALS neg e Creat neg	2/20 (10%)
NGALS pos e Creat neg	2/16 (12,5%)
NGALS neg e Creat pos	2/5 (40%)
NGALS pos e Creat pos	16/24 (66,7%)*
Valor de p = 0,001	

Para análise multivariada, foram identificados os fatores associados a óbito na análise univariada com $p < 0,05$. Nessa análise, tanto os níveis NGAL sérico como urinário do momento da admissão foram preditores independentes de mortalidade e de terapia de substituição renal. Em relação a óbito, o NGAL sérico apresentou um OR = 1,003 (IC 95% = 1,000 – 1,005) ($p = 0,03$) e NGAL urinário OR = 1,001 (IC = 1,000 – 1,001) ($p = 0,02$). Em relação a necessidade de diálise o NGAL sérico apresentou um OR = 1,005 (IC 95% = 1,000 – 1,010) ($p = 0,036$) e NGAL urinário OR = 1,001 (IC = 1,000 – 1,002) ($p = 0,029$).

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Vários estudos recentes têm apresentado informações em relação a inúmeros biomarcadores para diagnóstico da IRA e suas habilidades em detectar a lesão antes da creatinina, assim como a capacidade de diferenciar a etiologia e a gravidade da lesão ou fornecer informações prognósticas durante a evolução da IRA^{55,87-91}. Todo este empenho ocorre na tentativa de facilitar e não retardar a introdução de medidas terapêuticas que minimizem os danos da IRA.

O surgimento de inúmeros novos biomarcadores de lesão e de alteração funcional oferece uma importante oportunidade para melhorar o manejo e a evolução dos pacientes com IRA. As recomendações mais recentes do grupo do ADQI são a utilização da combinação de marcadores funcionais e marcadores de lesão para avaliação dos pacientes com IRA, considerando estes dois domínios – função e lesão⁹².

Acredita-se que a descoberta de novos biomarcadores de lesão e de função possa aprimorar o diagnóstico da síndrome IRA e, assim, levar a novas estratégias de diagnóstico e intervenção. Entretanto, vários cenários clínicos ainda precisam ser estudados, assim como perfis populacionais diferentes; além da necessidade de definição dos melhores pontos discriminatórios para diagnóstico da IRA e da padronização de ensaios para permitir a aplicabilidade clínica.

Nosso estudo avaliou o desempenho de sete biomarcadores de IRA e da bioquímica urinária em um contexto de pacientes críticos com alto risco para IRA, prioritariamente pacientes cirúrgicos em UTI de pós-operatório geral. Revisando a literatura, os estudos com biomarcadores são inúmeros, mas foram realizados especialmente no contexto de pós-operatório de cirurgia cardíaca pela possibilidade de se controlar prospectivamente o momento da IRA.^{42,44,52,91,93}. A maioria dos estudos em pacientes críticos e com sépticos foi de estudos pequenos, e as maiores casuísticas foram análise *post-hoc* de grandes estudos multicêntricos.^{94,95}. Percebe-se uma lacuna em relação a estudos de biomarcadores com pacientes em pós-operatório geral.

A incidência de IRA encontrada foi de 46%, compatível com a literatura que varia amplamente em pacientes críticos nos diferentes estudos clínicos, podendo chegar a 70%^{1-3,8,9,96}. Estudos prospectivos sistemáticos que analisam a epidemiologia da IRA em países em desenvolvimento são escassos. Estudo recente em uma coorte brasileira de pós-operatório de transplante hepático mostrou uma incidência de 46%.⁹⁶ Um estudo multicêntrico publicado em 2015 por Bouchard e colaboradores sobre a epidemiologia da IRA em pacientes críticos em países em desenvolvimento e emergentes mostrou uma incidência de IRA de 19,2%⁸.

Para fins de cálculo amostral, utilizamos uma incidência estimada de IRA ao redor de 60%, levando-se em consideração um perfil de risco mais elevado da população do estudo. Entretanto, nossa incidência foi mais baixa que a esperada. Provavelmente, este fato pode ter ocorrido em função do perfil cirúrgico que contemplou pacientes em caráter eletivo e cirurgias de portes heterogêneos, além das características da UTI de origem da maioria dos pacientes incluídos que foi uma UTI especializada em pós-operatório com protocolos de assistência bem estabelecidos.

Outro fato que pode ter contribuído foi o uso do critério de IRA somente pela creatinina, os dados de diurese coletados nos intervalos de 6 horas não foram considerados confiáveis. Entretanto, usamos um critério correto definido pela classificação do KDIGO, e que foi utilizado pela maioria dos estudos na literatura sobre IRA e biomarcadores^{42,87,97,98}.

Os pacientes que apresentaram critérios de IRA pelo KDIGO foram divididos em IRA transitória e persistente em função dos novos conceitos que consideram duas entidades distintas com comportamentos prognósticos diferentes. Esta reversibilidade refletiria uma redução funcional da filtração glomerular sem uma lesão estrutural estabelecida (classicamente conhecida como Necrose Tubular Aguda)⁹⁹. Encontramos 34% pacientes com IRAt e 56% pacientes com IRAp (Figura 8). A IRAt representou cerca de um terço dos casos de IRA e a IRAp dois terços dos casos, os dados correspondem aos publicados por Uchino et al e Perinel et al^{99; 100}.

As características basais entre os grupos foram semelhantes, sem diferença em relação às comorbidades prévias. Todavia, durante as primeiras 48 horas de internação, o grupo com IRA persistente apresentou características de maior gravidade clínica: mais hipotensão, maior necessidade de ventilação mecânica e uso

de drogas vasoativas; além de menor débito urinário e um balanço hídrico mais positivo. O grupo com IRA transitória foi classificado com 100% dos pacientes com estágio KDIGO 1. Já o grupo com IRA persistente apresentou 17% com KDIGO 1, 2 % com KDIGO 2 e 56% com KDIGO 3. Estes dados correspondem aos dados da literatura, Perinel e colaboradores mostraram que o grupo IRA persistente possui maior gravidade clínica e da IRA, com maior proporção de pacientes com IRA KDIGO 3¹⁰⁰, sugerindo que a rápida reversibilidade na IRA transitória possa estar mais relacionada à severidade da lesão renal do que a mecanismos fisiopatológicos.

Existem poucos estudos que avaliaram a acurácia dos índices urinários na diferenciação entre IRA persistente e IRA transitória, e ainda apresentam resultados discordantes^{69,79,101}. Em relação ao desempenho da bioquímica urinária, o SID urinário não mostrou diferença entre os grupos e as medianas encontravam-se aumentadas em relação ao valor normal (42 mEq/L). Este aumento também foi observado no estudo publicado por Maciel e colaboradores, que mostrou também um aumento significativo no segundo dia de análise no grupo com IRA persistente.¹⁰². A resposta esperada em um contexto de acidose metabólica é a diminuição do SIDu em função do aumento da excreção urinária de cloro. Entretanto, já foi demonstrado que pacientes críticos apresentam uma compensação inapropriada da acidose metabólica⁷³. Em relação a este índice específico, são necessários mais dados para elucidação dos mecanismos tubulares envolvidos que justifiquem os achados.

A FENa, um marcador clássico, teve diferença entre os grupos à admissão na UTI, porém seus valores, apesar de maiores no grupo de IRA persistente, permaneceram abaixo de 1% (Tabela 10). Estudos na literatura mostraram que pacientes sépticos possuem valores de FENa < 1% sugerindo uma dissociação entre lesão tubular e função^{103; 104}. Índices de FENa < 1% podem ser sinais de mecanismos renais de adaptação preservados aos insultos hemodinâmicos em que a avidéz por sódio e seguida pela secreção de potássio nos túbulos distais¹⁰².

O TTKG apresentou diferença significativa entre os grupos no segundo dia de admissão (tempos 36h e 48h), com níveis maiores que sete no grupo IRA persistente, as razões ainda não claras, talvez tenha relação com uma resposta tubular ainda preservada em nível de túbulo coletor para controle da hipercalemia, uma complicação frequente e conhecida nos quadros graves de IRA.

A hipercalcemia ocorre frequentemente na presença de uma redução significativa da taxa de filtração glomerular, podendo este aumento do TTKG ser parte de um epifenômeno da redução do RFG e ativação da aldosterona na tentativa de manter a homeostase do potássio. Outra variável capaz de alterar a excreção de potássio é o uso de diurético, porém a taxa de uso de diurético foi baixa e semelhante entre os grupos. Diante disso, o TTKG pode ser um índice marcador de gravidade de IRA, mas estudos adicionais são necessários para entender melhor este comportamento da excreção do potássio na IRA.

Em relação ao desempenho dos biomarcadores, tanto os níveis de NGAL urinário e sérico foram mais elevados durante todas as dosagens nas primeiras 48 horas de internação na UTI, e os maiores níveis foram atingidos pelo grupo com IRA persistente com diferença estatística em todos os momentos, exceto na quinta coleta para o NGAL sérico (tabelas 12 e 13). Os outros biomarcadores apresentaram uma performance inferior em relação ao NGAL. O L-FABP apresentou diferença entre os grupos em 4 momentos da coleta e o KIM-1 teve uma tendência a apresentar maiores níveis no grupo IRA persistente, porém somente com 24h apresentou diferença significativa. Já em relação aos biomarcadores α -GST, π -GST e TIMP-1 não se constatou diferença significativa das medianas entre os grupos pesquisados em todos os momentos.

A abordagem que leva em consideração o tempo de duração da IRA tem sido considerada nos últimos anos um ponto relevante para ser abordado no manejo clínico e incluído na classificação dos pacientes com IRA tendo em vista as diferenças em relação à evolução e aos desfechos entre IRAt, IRAp e o grupo sem IRA¹⁰⁵. Neste contexto a análise dos biomarcadores ainda foi pouco estudada, não sendo encontrado na literatura um estudo de biomarcadores em associação com bioquímica urinária em uma população de pacientes críticos prioritariamente cirúrgicos (não cirurgia cardíaca).

Em relação ao objetivo principal do estudo, que foi avaliar a precocidade nesta população, tanto o NGAL sérico como urinário mostraram-se mais precoces em relação à creatinina no grupo de pacientes que fizeram IRA pelo critério do KDIGO.

O grupo sem IRA apresentou 11,7% (4 óbitos) de mortalidade, o grupo com IRA transitória 45,4% (5 óbitos) e o grupo com IRA persistente apresentou 72,2% (13 óbitos). A taxa de mortalidade entre os grupos teve diferença significativa ($p < 0,001$), com elevada taxa no grupo com IRA persistente. Estes dados correspondem aos da literatura: Uchino e colaboradores mostraram em um grande estudo epidemiológico que existe diferença de mortalidade entre esses grupos, a IRAp, como esperado, apresenta maior mortalidade e o grupo com IRAt, apesar da rápida resolução, apresenta maior mortalidade em relação ao grupo sem IRA⁹⁹.

Na análise multivariada, tanto os níveis NGAL sérico como urinário do momento da admissão foram preditores independentes de mortalidade e também para necessidade de terapia de substituição renal.

Quando os grupos foram analisados em relação à positividade de biomarcador *versus* a creatinina, existiu diferença significativa de mortalidade entre os grupos. O grupo com biomarcador e creatinina positivos apresentou maior taxa de mortalidade. Importante ressaltar o grupo que apresenta biomarcador positivo com creatinina negativa (tanto para NGAL sérico quanto urinário) que apresentou taxa maior que grupo sem alteração (NGAL e creatininas negativos), porém sem significado estatístico. Este grupo não seria identificado com as ferramentas propedêuticas disponibilizadas atualmente.

Acredita-se que, no futuro, painéis com múltiplos biomarcadores serão utilizados para contribuir para o diagnóstico da IRA, entretanto, é necessário compreender o comportamento e a performance individual de cada biomarcador, especialmente pelo fato da IRA ser uma síndrome heterogênea. É importante ressaltar também que o comportamento dos biomarcadores não é o mesmo nos diferentes cenários clínicos, e biomarcadores que possuem um desempenho satisfatório em um perfil de população, podem não apresentar a mesma acurácia em outros perfis de pacientes.

Nosso estudo analisou a performance de vários biomarcadores em um contexto específico, ainda pouco estudado, realizou medidas frequentes e seriadas em uma coorte de pacientes que evoluem comumente com IRA.

O estudo tem a limitação de ter sido realizado em um único centro com relativamente poucos pacientes em função da dificuldade de preenchimento de todos

os critérios de inclusão, especialmente o critério anemia (somente foram incluídos pacientes com hemoglobina $> 9,0$ mg/dl). Esse critério foi introduzido em nosso estudo por considerações éticas quanto à possibilidade de se agravar a anemia devido a coletas frequentes de amostras de sangue. Nos últimos anos, houve uma transição para a adoção de maior permissividade quanto a anemia em pacientes críticos e talvez um critério menos rigoroso pudesse ter aumentado o número de pacientes incluídos^{106; 107; 108}. Outro fator limitante que contribuiu para não se alcançar a amostra calculada foi a impossibilidade de inclusão e análise de amostras durante os finais de semana, em função do horário de funcionamento do laboratório onde foi realizado o processamento do material.

Outra limitação inevitável neste tipo de estudo é o uso de amostras congeladas, apesar de ter se tomado o cuidado de congelar todas amostras a -80°C , o que diminui o potencial de degradação. Outro ponto importante é o tempo para realização dos exames, grande parte dos ensaios utilizados nos estudos requer um longo tempo para sua realização, o que tornaria improvável sua implementação na prática clínica, que requer a identificação rápida da lesão renal para definição de uma intervenção terapêutica. Neste aspecto, o imunoensaio turbidimétrico com partículas reforçadas de NGAL (PETIA – particle-enhanced turbidimetric immunoassay; NGAL Test™; Bioporto® Diagnostics A/S) utilizado no estudo tem a vantagem de ser processado em analisador automatizado, o que resulta na facilidade de execução e liberação do resultado. Em contrapartida, o ensaio utilizado para os outros biomarcadores utilizou-se da técnica ELISA, uma metodologia que exige maior complexidade para execução e maior tempo para liberação de resultados.

Acredita-se que, à medida que ocorrer a validação dos biomarcadores, haverá um consequente progresso nas plataformas de ensaios, oferecendo rapidez, agilidade e segurança nos resultados.

Apesar destas limitações, vários biomarcadores, além da bioquímica urinária, foram investigados neste estudo, em um contexto clínico pouco estudado. Entre os biomarcadores, o NGAL tanto sérico como urinário foram preditores de mortalidade na IRA. Alguns, como o alfa-GST, pi-GST e TIMP-1, não se mostraram úteis neste contexto clínico.

Entre os biomarcadores, o NGAL tanto sérico como urinário foram preditores independente mortalidade de necessidade de diálise. Os biomarcadores na IRA podem auxiliar na estratégia clínica para definir o grau de agressividade no tratamento e selecionar os pacientes com maior risco de evoluírem com quadros de pior prognóstico. Estes biomarcadores poderão contribuir nas decisões clínicas, como uma ferramenta adicional ao padrão atual, que é a creatinina. Torna-se evidente que vários destes biomarcadores prometem facilitar e melhorar o cuidado clínico dos pacientes em risco de desenvolver IRA.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

- ✓ Este estudo analisou o desempenho de biomarcadores e a bioquímica urinária na IRA em uma coorte de pacientes prioritamente em pós-operatório cirúrgico (não cirurgia cardíaca);
- ✓ A análise da bioquímica urinária não mostrou diferença em relação ao SID urinário. Já em relação ao FENa, ele foi maior no grupo com IRA persistente, porém com valores inferiores à 1%, o que levanta a discussão sobre a necessidade de ajuste do ponto de corte de 1% em pacientes críticos. O TTKG mostrou-se como uma potencial ferramenta na predição de gravidade da IRA com perspectivas para novos estudos com relação à compreensão de seus mecanismos relação no contexto de IRA em pacientes críticos;
- ✓ O NGAL tanto sérico como urinário apresentou o melhor desempenho entre os sete biomarcadores estudados;
- ✓ A performance do NGAL sérico e urinário nesta população mostrou benefícios em relação ao diagnóstico precoce da IRA;
- ✓ NGAL sérico e urinário foram preditores independentes de mortalidade e de necessidade de terapia de substituição renal à análise multivariada.

O estudo de novos biomarcadores em diferentes contextos clínicos é imprescindível para o conhecimento e a possibilidade de aplicabilidade clínica no futuro. Atualmente, está claro que estes biomarcadores, assim como a bioquímica urinária, devem ser incorporados ao longo dos próximos anos como uma ferramenta adicional e complementar as ferramentas tradicionais – como a creatinina e débito urinário – com o objetivo de ampliar o espectro de compreensão e manejo dos pacientes que evoluem como esta síndrome tão complexa como a Injúria Renal Aguda.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

- 1 Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 66:S16-24.
- 2 Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
- 3 Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996;24(2):192-8.
- 4 Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1910-5.
- 5 Vincent JL. Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. *Contrib Nephrol.* 2001;132:1-6.
- 6 Chronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1454-64.
- 7 Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(3):811-8.
- 8 Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, Liang X, Fu P, Liu ZH, Mehta RL. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1324-31.
- 9 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8.

- 10 Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(5):1397-403.
- 11 Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: what the analysis of two databases does and does not tell us. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):923-5
- 12 Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
- 13 Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-46.
- 14 Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-21.
- 15 Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
- 16 Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail*. 2008;30(2):155-60.
- 17 Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597-605.
- 18 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
- 19 Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(6):531-7.
- 20 Ostermann M, Chang R. The RIFLE criteria: are the foundations robust? *Crit Care Med*. 2007;35(11):2669-70.
- 21 Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913-7.

- 22 Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, Polanco N, Ocampo C, Nalesso F, Piccinni P, Ronco C North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):418-25.
- 23 Lin CY, Chen YC, Tsai FC, Tian YC, Jenq CC, Fang JT, Yang CW. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2867-73.
- 24 O'riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(1):168-76.
- 25 Mehta R, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- 26 Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1692-702.
- 27 Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(6):1370-6.
- 28 Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*. 2010;14(3):R82.
- 29 Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(4):F697-707.
- 30 Palomba, H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int*. 2007. 72(5):624-31.
- 31 Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007;107(6):892-902.

- 32 Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-15.
- 33 Chawla LS, Abell L, Mazhari R, Egan M, Kadambi N, Burke HB, Junker C, Seneff MG, Kimmel PL. Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney Int*. 2005;68(5):2274-80.
- 34 Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(1 Suppl):S1-374.
- 35 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): available from: www.ADQI.org (accessed September 2013).
- 36 Marcos MG. Biomarcadores na injúria renal aguda. In: Abensur H. *Biomarcadores na nefrologia*. 2011.
- 37 Abensur H. *Biomarcadores na nefrologia*. 110 p. 2011.
- 38 Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(6):1034-42.
- 39 Pickering JW, Endre ZH. The clinical utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2013;35(4):295-302.
- 40 Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534-43.
- 41 Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):856-63.
- 42 Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1748-57.

- 43 Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, Shlipak MG, Parikh CR. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):905-14.
- 44 Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, [Li S](#), Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1737-47.
- 45 Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012-24.
- 46 Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012-24.
- 47 Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int*. 2006;69(9):1535-42.
- 48 Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):746-55.
- 49 Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657-68.
- 50 Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):556-61.
- 51 Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(6):425-40.
- 52 Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):873-82.

- 53 Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, Liang YZ, Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010;15(4):332-9.
- 54 Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, Bonventre JV, Voors AA, Hillege HL. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*. 2010;96(16):1297-302.
- 55 Coca SG, Yalavarth R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(9):1008-16.
- 56 Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, Ni Z, Mou S. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e84131.
- 57 Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T, Nagaoka M, Iwakawa S, Kanmura Y. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care*. 2016;4:41.
- 58 Obata Y, Kamijo-Ikemori A, Ichikawa D, Sugaya T, Kimura K, Shibagaki Y, Tateda T. Clinical usefulness of urinary liver-type fatty-acid-binding protein as a perioperative marker of acute kidney injury in patients undergoing endovascular or open-abdominal aortic aneurysm repair. *J Anesth*. 2016;30(1):89-99.
- 59 De Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102-8.
- 60 McMahon BA, Koyner JL, Murray PT. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):550-5.
- 61 Koyner J, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2154-65.
- 62 Hörstrup JH, Gehrmann M, Schneider B, Plöger A, Froese P, Schirop T, Kampf D, Frei U, Neumann R, Eckardt KU. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(6):1005-13.

- 63 Bojic S, Kotur-Stevuljevic J, Kalezic N, Stevanovic P, Jelic-Ivanovic Z, Bilanovic D, Memon L, Damnjanovic M, Kalaba Z, Simic-Ogrizovic S. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in sepsis-associated acute kidney injury. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(2):103-9.
- 64 Wang M, Zhang Q, Zhao X, Dong G, Li C. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study. *Crit Care*. 2014;18(6):634.
- 65 Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):695-705.
- 66 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
- 67 Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):585-92.
- 68 Maciel AT, Park M. Early diagnosis of acute kidney injury in a critically ill patient using a combination of blood and urinary physicochemical parameters. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):525-6.
- 69 Maciel AT, Park M, Macedo E. Urinary electrolyte monitoring in critically ill patients: a preliminary observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(3):236-45.
- 70 Maciel AT. Breaking old and new paradigms regarding urinary sodium in acute kidney injury diagnosis and management. *Crit Care*. 2013;17(1):115.
- 71 Maciel AT, Vitorio D. Urine biochemistry in acute kidney injury: are we moving in the right direction? *Crit Care*. 2013;17(6):459.
- 72 Moviat M, Terpstra AM, van der Hoeven JG, Pickkers P. Impaired renal function is associated with greater urinary strong ion differences in critically ill patients with metabolic acidosis. *J Crit Care*. 2012;27(3):255-60.
- 73 Masevicius FD, Tuhay G, Pein MC, Ventrice E, Dubin A. Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study. *Crit Care Resusc*. 2010;12(4):248-54.
- 74 Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(12):1444-61.

- 75 Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med*. 1991;117(6):453-67.
- 76 Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. *Crit Care*. 2006;10(2):137.
- 77 Goldstein MB, Bear R, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci*. 1986;292(4):198-202.
- 78 Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*. 1976;236(6):579-81.
- 79 Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(6):2223-9.
- 80 Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1592-8.
- 81 Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1285-96.
- 82 Da Silva Magro MC, De Fatima Fernandes Vattimo M. Does urinalysis predict acute renal failure after heart surgery? *Ren Fail*. 2004;26(4):385-92.
- 83 Maciel AT, Park M, Macedo E. Fractional excretion of potassium in the course of acute kidney injury in critically ill patients: potential monitoring tool? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):143-7.
- 84 Belcher JM, Edelstein CL, Parikh C R. Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):930-40.
- 85 Wlodzimirow KA, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, Zeni F, Brochard L, Bernardin G, Cohen Y, Schlemmer B. Transient versus persistent acute kidney injury and the diagnostic performance of fractional excretion of urea in critically ill patients. *Nephron Clin Pract*. 2014;126(1):8-13.
- 86 Haase M. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752-61.
- 87 Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):124-30.

- 88 Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(7):863-9.
- 89 Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365(9466):1231-8.
- 90 Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
- 91 Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009;14(6):423-31.
- 92 Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;85(3):513-21.
- 93 Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37(2):553-60.
- 94 Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3046-52.
- 95 Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, Endre ZH. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(3):R85.
- 96 Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, Garcia JH, Magalhães CB, Lima JM, Viana CF, Pereira ED. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2011;14(5):688-94.
- 97 Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105(3):485-91.

- 98 Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008;74(8):1059-69.
- 99 Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1833-9.
- 100 Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Darmon M. Transient and persistent acute kidney injury and the risk of hospital mortality in critically ill patients: results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(8):e269-75.
- 101 Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(4):566-73.
- 102 Maciel AT, Park M, Macedo E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):31.
- 103 Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):582-8.
- 104 Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* 2012;81(12):1254-62.
- 105 Kellum JA. Persistent acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1785-6.
- 106 Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus liberal transfusion strategy in the perioperative and acute care settings: a context-specific systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2016;125(1):46-61.
- 107 Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT, de Almeida JP, Franco RA, Lee Park C, Osawa EA, Pinto Silva CM, Costa Auler JO Jr, Landoni G, Barbosa Gomes Galas FR, Filho RK, Hajjar LA. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(5):1314-20.
- 108 Hajjar LA, Fukushima JT, Almeida JP, Osawa EA, Galas FR. Strategies to reduce blood transfusion: a Latin-American perspective. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(1):81-8.

8 APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A – Protocolo CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq
Nº Protocolo: 0567/11	
Título: BIOMARCADORES PRECOSES PARA O DIAGNÓSTICO DE INJÚRIA RENAL AGUDA	
Pesquisador Responsável: Etienne Macedo	
Pesquisador Executante: Lilian Pires de Freitas do Carmo	
Co-autores: Luis Yu, Emmanuel Burdamann, Maristela Carvalho da Costa, Marcelo Park, Carlos Pompilio	
Finalidade Acadêmica: Doutorado	
Departamento: CLÍNICA MÉDICA	
<p>A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, APROVOU / TOMOU CIÊNCIA na sessão datada de 14/12/2011, o protocolo acima.</p> <p>A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.</p> <p>No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.</p>	
<p>CAPPesq, 16 de Dezembro de 2011</p> <p> PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME Vice-Coordenador Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq</p>	
<hr/> <p>Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP. Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br</p>	

7.2 APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
Biomarcadores Precoces da Injúria Renal Aguda*
PESQUISADOR: Lilian Pires de Freitas do Carmo
CARGO/FUNÇÃO: Médica Pós-graduanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 122636
UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC - Nefrologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO x RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

O (a) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo clínico para avaliar uma doença que afeta os rins, chamada Injúria Renal Aguda. Esse problema ocorre frequentemente quando o paciente está grave e internado na UTI.

Antes de concordar em participar, é importante que o (a) senhor (a) leia e entenda todas as explicações que estão a seguir sobre os procedimentos, os benefícios potenciais e os riscos envolvidos na participação na pesquisa. Por favor, peça para qualquer pessoa da equipe do estudo que explique qualquer palavra ou informação que não seja entendida de maneira bem clara. Não assine Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

este termo de consentimento a não ser que o (a) senhor (a) tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e de receber respostas que esclareçam todas as suas dúvidas. Se escolher assinar e participar, você assinará duas cópias deste documento e uma delas será entregue a você.

Este projeto tem como objetivo estudar pacientes com alto risco para lesão renal aguda. Iremos avaliar exames na urina e no sangue que são capazes de detectar uma lesão ao rim mais precocemente.

Caso o (a) senhor (a) ou o representante legal concorde em participar do estudo, dados da sua história clínica e alguns resultados de exames laboratoriais serão coletados do prontuário médico. Durante os primeiros dois dias de sua internação na UTI, amostras de sangue (20ml) e urina (300ml) serão colhidas para investigação a cada 12 horas.

Os resultados destas análises não serão avaliados durante a sua estadia na UTI e não afetarão o cuidado médico no período da internação. Esses resultados serão analisados posteriormente para avaliar se é possível detectar lesão ao rim mais cedo com o uso desses exames.

A coleta de sangue será interrompida caso ocorra anemia. E não haverá nenhum desconforto adicional para o (a) senhor (a), pois não ocorrerá novas punções venosas. Não será testado nenhum medicamento e nenhum tratamento novo.

Não há benefício direto para o participante do estudo. O (a) senhor (a) estará contribuindo para a pesquisa e para melhor entendimento de uma doença grave como a Injúria Renal Aguda.

Não há despesas pessoais para o (a) senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. E o (a) senhor (a) têm o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. O pesquisador e sua equipe estão comprometidos a utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Lilian Pires de Freitas do Carmo que pode ser encontrada no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455 – Pinheiros, São Paulo-SP. CEP 05.403-000. Telefone(s): 3069-7965.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: ³
cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo “Biomarcadores Precoces para o Diagnóstico da Injúria Renal Aguda”. Eu discuti com a Dra. Lilian Pires de Freitas do Carmo sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha
(pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo.

Data ____ / ____ / ____

Obs*: O título Biomarcadores Precoces da Injúria Renal Aguda foi posteriormente alterado para Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos: coorte prospectiva, com autorização da Pós-Graduação.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

7.3 APÊNDICE C – Ficha de rastreamento.

Biomarcadores Precoces para o Diagnóstico da Injúria Renal Aguda

Ficha de Screening - Paciente número _____

Identificação (Etiqueta);

UTI: 1- UAC 2- UTI 9° 3- Nefro
 4- CM 6° 5- Pneumo 6- MI
 7- PS 4° 8- Trauma

Data da Internação:

Critérios de Inclusão

- 1- Idade > 18 anos ☐ sim ☐ não
 2- Admissão prevista > 48 horas ☐ sim ☐ não
 3- SVD ☐ sim ☐ não
 4- CVC ☐ sim ☐ não
 Preenche critérios de inclusão ☐ sim ☐ verificar critérios de exclusão ☐ não ☐ excluído

Critérios de exclusão:

- 1- Transplantados renais. ☐ sim ☐ não
 2- Anemia (hemoglobina < 9 g/dL ou hematócrito), ☐ sim ☐ não
 3- Em cuidados paliativos ☐ sim ☐ não
 4- Gestantes. ☐ sim ☐ não
 5- Pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) dialítica ☐ sim ☐ não
 6- IRA em TRS ☐ sim ☐ não
 Algum critério de exclusão ☐ sim ☐ excluído ☐ não ☐ avaliar se paciente de alto risco para IRA*

Paciente de alto risco para IRA

- 1- RFG < 60ml/min/1,73m² ☐ sim ☐ não
 2- PO de cirurgia de grande porte ☐ sim ☐ não
 3- PO de cirurgia vascular ☐ sim ☐ não
 4- Oligúria nas primeiras 48h de internação ☐ sim ☐ não
 5- Hipotensão com necessidade de DVA ☐ sim ☐ não

Débito Urinário:

Internação	D1				D2			
Período	0-6h (T1)	6-12h (T2)	12-18h (T3)	12 – 24h (T4)	0-6h (T5)	6-12h (T6)	12-18h (T7)	12 – 24h (T8)
Diurese								
Diurético ☐ sim (dose) ☐ não								

Paciente de alto risco para IRA: ☐ sim ☐ nãoSe sim ☐ Termo de consentimento Informado ☐ sim ☐ nãoSe sim ☐ Inclusão no Estudo ☐ sim ☐ não

Obs*: O título Biomarcadores Precoces da Injúria Renal Aguda foi posteriormente alterado para "Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos: coorte prospectiva", com a -ori- ação da Pós Grad- ação.

7.4 APÊNDICE D – Ficha de acompanhamento.

Projeto Biomarcadores Precoces na IRA - Ficha de Acompanhamento

Paciente (etiqueta):

Número Paciente: _____

Data Internação Hospitalar: ____/____/____

Data Internação UTI: ____/____/____

Data Início Acompanhamento da Nefro: ____/____/____

UTI: ☐ 1. UAC ☐ 2. UTI 9º ☐ 3. Nefro ☐ 4. CM 6º☐ 5. Pneumo ☐ 6. MI ☐ 7- PS 4º ☐ 8. TraumaTipo de admissão: ☐ 1. Cirúrgica ☐ 2. ClínicaCaráter internação: ☐ 1. Urgência ☐ 2. Eletiva

Motivo internação UTI:

☐ 1. Choque séptico ☐ 2. PO CCV ☐ 3. Transplante Hepático ☐ 4. PO Cirurgia Ginecológica☐ 5. ICC descompensada ☐ 6. Cirurgia Abdominal ☐ 7. Trauma ☐ 8. Queimadura☐ 9. PCR intra-op de Bx pulmonar ☐ 10. Hepatite aguda ☐ 11. PO Cirurgia Cabeça e Pescoço☐ 12. Choque cardiogênico ☐ 13. Pneumonia ☐ 14. Hematoma Sudural crônico agudizado☐ Outros: _____

Obs: _____

Sexo: ☐ 1. Masculino ☐ 2. Feminino

Idade (anos): _____

Peso (kg): _____

HAS ☐ 0. Não ☐ 1. Sim DM ☐ 0. Não ☐ 1. SimDoença Vascular Periférica ☐ 0. Não ☐ 1. SimAneurisma de Aorta: ☐ 0. Não ☐ 1. SimDPOC ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Neoplasia ☐ 0. Não ☐ 1. SimDoença hepática crônica: ☐ 0. Não ☐ 1. SimTransplante: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Qual? _____ICC ☐ 0. Não ☐ 1. Sim ICO: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim

Eventos nas primeiras 24h

AINE ☐ 0. Não ☐ 1. Sim IECA/BRA ☐ 0. Não ☐ 1. SimContraste ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Transfusão ☐ 0. Não ☐ 1. SimCirurgia ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Hipotensão (PAM < 65 mmHg) ☐ 0. Não ☐ 1. SimHiperglicemia (> 120mg/dl) ☐ 0. Não ☐ 1. Sim

Perda de fluido IV aumento capacidade vascular

☐ 1. Seps ☐ 2. R. Anafilática ☐ 3. Anestesia ☐ 4. Queimadura

Descompensação cardíaca

☐ 0. Não ☐ 1. IAM ☐ 2. Arritmia ☐ 3. Descompensação Valvar ☐ 4. Tamponamento ☐ 5. Embolia Pulmonar

Hipovolemia por perda espaço extracelular 24h

☐ 0. Não ☐ 1. Vômito ☐ 2. Diarreia ☐ 3. Diabetes insipidus ☐ 4. Insuficiência adrenal ☐ 5. HemorragiaOutras causas nefrotóxicas ☐ 0. Não ☐ 1. Sim

Edema 0- Ausente 1- Generalizado 2- Localizado 3- Ascite

Infecção ☐ 0. Não ☐ 1. SimLocal: ☐ 0. Não ☐ 1- Pulmão ☐ 2- Corrente Sanguínea ☐ 3- SNC ☐ 4- Foco Abdominal☐ 5- Trato Urinário ☐ 6. Endocardite/Trombo infectadoSedação ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Glasgow _____ Ramsay _____Diurético ☐ 0. Não ☐ 1. SimClasse Diurético ☐ 1- Diurético de Alça ☐ 2- Tiazídico Dose diurético (mg/dia): _____

Temp máx: _____ Temp. Min: _____ PAM max: _____ PAM min: _____

FC máx: _____ FC min: _____ VM: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim PEEP: _____ FIO2 _____

Diurese total _____ 0-6h _____ 6-12h _____ 12-18h _____ 18-24h _____

BH _____ DVA ☐ 0. Não ☐ 1. SimNora ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/min): _____ Dobuta: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/kg/min): _____

Nipride/Tridil ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/min): _____

Eventos nas 48 horas

AINE ☐ 0. Não ☐ 1. Sim IECA/BRA ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Contraste ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Transfusão ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Cirurgia ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Hipotensão (PAM < 65 mmHg) ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Hiperglicemia (> 120mg/dl) ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Perda de fluido IV aumento capacidade vascular
☐ 1. Seps ☐ 2. R. Anafilática ☐ 3. Anestesia ☐ 4. Queimadura
 Descompensação cardíaca
☐ 0. Não ☐ 1. IAM ☐ 2. Arritmia ☐ 3. Descompensação Valvar ☐ 4. Tamponamento ☐ 5. Embolia Pulmonar
 Hipovolemia por perda espaço extracelular 24h
☐ 0. Não ☐ 1. Vômito ☐ 2. Diarreia ☐ 3. Diabetes insipidus ☐ 4. Insuficiência adrenal ☐ 5. Hemorragia
 Outras causas nefrotóxicas ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Edema 0- Ausente 1- Generalizado 2- Localizado 3- Ascite
 Infecção ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Local: ☐ 0. Não ☐ 1- Pulmão ☐ 2- Corrente Sanguínea ☐ 3- SNC ☐ 4- Foco Abdominal
☐ 5- Trato Urinário ☐ 6. Endocardite/Trombo infectado
 Sedação ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Glasgow _____ Ramsay _____
 Diurético ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Classe Diurético ☐ 1- Diurético de Alça ☐ 2- Tiazídico Dose diurético (mg/dia): _____
 Temp máx: _____ Temp. Min: _____ PAM max: _____ PAM min: _____
 FC máx: _____ FC min: _____ VM: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim PEEP: _____ FiO2 _____
 Diurese total _____ 0-6h _____ 6-12h _____ 12-18h _____ 18-24h _____
 BH _____ DVA ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Nora ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/min): _____ Dobuta: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/kg/min): _____
 Nipride/Tridil ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Dose (mcg/min): _____

Desfechos

Diálise ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Data de início Diálise ____/____/____
 Data Alta UTI: ____/____/____
 Óbito: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim Data do óbito: ____/____/____
 Óbito em Diálise: ____/____/____
 Alta da UTI em Diálise: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim
 Alta hospitalar em Diálise: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim

Obs*: O título Biomarcadores Precoces da Injúria Renal Aguda foi posteriormente alterado , com autorização da Pós-Graduação, para Avaliação da performance dos biomarcadores e da bioquímica urinária no diagnóstico de injúria renal aguda em pacientes críticos: coorte prospectiva.