AMANDA FRANCISCO MARTINS

**Avaliação de marcadores de inflamação em pacientes
com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva**

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

**Área de concentração: Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Luis Yu**

**São Paulo
2008**

AMANDA FRANCISCO MARTINS

**Avaliação de marcadores de inflamação em pacientes
com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva**

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

**Área de concentração: Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Luis Yu**

**São Paulo
2008**

**Aos meus pais, Raul e Maria José,
que me ensinaram a superar desafios.
Ao meu irmão, Thiago,
que me apóia em todos os momentos.**

Agradecimentos

Ao Dr. Luis Yu pela confiança e oportunidade.

Ao Dr. Isac de Castro pela ajuda na análise dos dados.

A Wagner, Márcia e Mirela pela ajuda no processamento das amostras.

Ao Dr. Rui Toledo pela dedicação aos pós-graduandos e orientações no período da graduação e pós graduação.

Ao Dr. Marcelo Park pela colaboração.

À amiga Etienne pelo exemplo a ser seguido.

À amiga Verônica pelo calor nordestino, amizade e presença em todos os momentos.

Ao amigo Fabio pelo significado de amizade incondicional.

Aos meus avós Yolanda e Clowens por todo o amor, paciência, dedicação e confiança (*in memoriam*).

Aos pacientes pela disposição em colaborar com o estudo.

***Por mais longa que seja a caminhada,
o mais importante é dar o primeiro passo.***

Vinícius de Moraes

Apoio financeiro da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), auxílio nº 2006/01552-3

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 Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Lista de Abreviaturas	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xvi
1. Introdução	01
1.1. LRA: definição e epidemiologia	21
1.2. LRA em paciente crítico	21
1.2.1. LRA e SDMO	22
1.2.2. LRA na sepse	22
1.3. LRA e inflamação	21
1.4. Marcadores de inflamação	21
1.4.1. PCR	22
1.4.2. TNF- α e sTNFR1	22
1.4.3. IL-6	22
1.4.4. IL-8	22
1.4.5. IL-10	22
1.4.6. Leptina	22
2. Objetivos	18
3. Métodos	22
3.1. Coleta de Dados	22
3.2. Critérios de seleção	24
3.2.1. Critérios de inclusão	24
3.2.2. Critérios de exclusão	24
3.3. Cálculo do tamanho da amostra	25
3.4. Marcadores de inflamação	26
3.5. Definições	27
3.5.1. Identificação	27
3.5.2. Datas	27
3.5.3. Períodos	27
3.5.4. Indicação da internação	28
3.5.5. Antecedentes morbidos	28
3.5.6. Dados clínicos	30
3.5.7. Função renal	31
3.5.8. Tipo de LRA	32

3.5.9. Classificação fisiopatológica da LRA	32
3.5.10. Classificação etiológica da LRA	33
3.5.11. Classificação da indicação de diálise	33
3.5.12. Classificação do método dialítico	34
3.6. Índices prognósticos	34
3.7. Análise estatística	35
3.8. Considerações éticas	35
4. Resultados	39
4.1. Características Demográficas e Clínicas da População	40
4.2. Dia do diagnóstico da LRA (D1)	41
4.2.1. Caracterização do grupo LRA	42
4.3. Segundo dia após diagnóstico da LRA (D3)	43
4.4. Quarto dia após o diagnóstico de LRA (D5)	44
4.5. Marcadores de inflamação	45
4.6. Regressão logística	50
4.7. Análise de sobrevida no grupo LRA	53
5. Discussão	60
6. Sumário e Conclusões.....	75
7. Anexos	79
Anexo I: Ficha de captação e acompanhamento clínico...	79
Anexo II: Termo de consentimento livre e informado.....	82
8. Referências	86

Lista de Abreviaturas

Acidose AG	acidose com <i>anion gap</i> aumentado
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AVC	acidente vascular cerebral
BE	<i>base excess</i>
BH	balanço hídrico
BI	bilirrubina indireta
Cai	cálcio iônico
Cr	creatinina
D1	dia do diagnóstico da lesão renal aguda
D3	2 dias após o diagnóstico da lesão renal aguda
D5	4 dias após o diagnóstico da lesão renal aguda
DM	diabete melito
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DVA	droga vasoativa
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
Gli capilar	glicemia capilar
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HR	<i>hazard ratio</i>
Hb	hemoglobina
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IFN – γ	<i>interferon</i> gama
IL – 2	interleucina 2
IL – 6	interleucina 6
IL – 8	interleucina 8
IL – 10	interleucina 10
LRA	lesão renal aguda
Leuco	contagem total de leucócitos
Na	sódio
NTA	necrose tubular aguda
OR	<i>Odds ratio</i> - razão de chances
PAM	pressão arterial média
PEEP	pressão expiratória final positiva
PCR	proteína C reativa
Plq	contagem total de plaquetas
PVC	pressão venosa central
pvO₂	pressão venosa central de oxigênio
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
saO₂	saturação arterial de oxigênio
svO₂	saturação arterial de oxigênio
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
sTNFR1	receptor solúvel do tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa
svO₂	saturação venosa central de oxigênio

TMO	transplante de medula óssea
Tempo Hospitalização	período de internação no Hospital
Tempo Hosp UTI	período entre a internação hospitalar e admissão na UTI
Tempo UTI	período de internação na UTI
Tempo UTI LRA	período de internação na UTI antes do diagnóstico de LRA
TRR	terapia de reposição renal
TNFα	fator de necrose tumoral alfa
TP	tempo de protrombina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos grupos LRA e controle
Tabela 2	Variáveis fisiológicas e laboratoriais nos grupos LRA e controle no dia da admissão na UTI
Tabela 3	Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle no dia do diagnóstico da LRA (D1)
Tabela 4	Classificação do sistema RIFLE no dia do diagnóstico da LRA (D1) e nível máximo do RIFLE no grupo LRA
Tabela 5	Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle dois dias após o diagnóstico da LRA (D3)
Tabela 6	Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle quatro dias após o diagnóstico da LRA (D5)
Tabela 7	Nível sérico de marcadores inflamatórios nos grupos LRA na admissão, D1, D3 e D5
Tabela 8	Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle na admissão da UTI
Tabela 9	Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle na Admissão
Tabela 10	Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D1
Tabela 11	Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle no D1
Tabela 12	Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D3
Tabela 13	Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D5
Tabela 14	Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle no D5
Tabela 15	Características demográficas e clínicas dos grupos sobreviventes e não-sobreviventes
Tabela 16	Variáveis fisiológicas e laboratoriais dos grupos sobreviventes e não-sobreviventes
Tabela 17	Avaliação da curva de sobrevida hospitalar em pacientes com LRA na Admissão

Tabela 18 Avaliação da curva de sobrevida hospitalar em pacientes com LRA na Admissão

Tabela 19 Regressão logística proporcional de Cox, variáveis da Admissão

Tabela 20 Regressão logística proporcional de Cox, variáveis do D1

Lista de Figuras

- Figura 1** Critérios de gravidade da LRA, pela classificação de RIFLE
- Figura 2** Comparação entre as dosagens de TNF- α dos grupos LRA e controle no D1
- Figura 3** Comparação entre as dosagens de sTNFR1 dos grupos LRA e controle, no D1
- Figura 4** Comparação entre as dosagens de IL -6 dos grupos LRA e controle no D1
- Figura 5** Comparação entre as dosagens de TNF- α dos grupos LRA e controle no D3
- Figura 6** Curva de sobrevida dos pacientes com LRA, em relação às dosagens de IL-10
- Figura 7** Curva de sobrevida dos pacientes com LRA, em relação às dosagens de sTNFR1

Resumo

Martins AF. Avaliação de marcadores de inflamação em pacientes com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

A incidência de lesão renal aguda (LRA) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é de 5 a 25% e está associada a elevada mortalidade. A intensidade da resposta inflamatória reflete a magnitude do processo fisiopatológico da LRA e parece estar relacionada a um aumento na gravidade desses pacientes. Os objetivos desse estudo foram: a) avaliar o nível de mediadores inflamatórios em pacientes críticos com LRA; b) avaliar o perfil desses mediadores em conjunto com parâmetros clínicos e laboratoriais, comparando pacientes críticos com e sem LRA; c) avaliar o impacto desses mediadores na sobrevida dos pacientes. Foi realizado um estudo observacional, prospectivo, do tipo caso-controle, em quatro UTIs do HCFMUSP no período entre novembro de 2006 e março de 2008. LRA foi definida segundo a classificação de RIFLE. Foram realizadas dosagens séricas dos seguintes marcadores: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), receptor solúvel do tipo 1 do TNF- α (sTNFR1), interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, leptina e proteína C-reativa (PCR). Os mediadores foram dosados no dia do diagnóstico de LRA (D1), dois dias após o D1, denominado D3 e quatro dias após o D1, denominado D5. A população final de análise foi composta por 52 pacientes no grupo caso e 9 pacientes no grupo controle. No D1, os níveis séricos de IL-6 estavam significativamente mais elevados nos pacientes com LRA: 61,68 (14,30 – 389,11) pg/mL *versus* 13,21 (1,50 – 47,06) pg/mL ($p=0,032$). Da mesma forma, os níveis de TNF- α : 3,22 (0,57 –

15,9) pg/mL nos pacientes com LRA *versus* 0,32 (0,32 – 0,34) pg/mL nos controles ($p<0,001$). Os níveis séricos de sTNFR1 dosados, neste primeiro dia, foi significativamente menor no grupo LRA: 554,48 (459,48 – 770,61) pg/mL *versus* 768,82 (590,78 – 840,86) pg/mL no grupo controle, ($p=0,035$). No D3, os níveis séricos de TNF- α mantiveram-se mais elevados, 4,64 (1,10 – 11,81) pg/mL *versus* 0,32 (0,32 – 0,34) pg/mL ($p<0,001$). Após análise de regressão logística, a dosagem mais elevada de TNF- α , no D1, permaneceu como fator independente associado a LRA. Dentre os pacientes do grupo LRA, os marcadores inflamatórios que tiveram valor preditivo para menor sobrevida, quando dosados no D1, foram: PCR maior ou igual a 80 mg/dL, $39\pm6,7$ dias *versus* $42\pm8,1$ dias ($p=0,023$); IL-8 maior ou igual a 77 pg/mL, $25\pm11,4$ dias *versus* $42\pm15,7$ dias ($p=0,037$); IL-10 maior ou igual a 90 pg/mL, $24\pm9,2$ dias *versus* $39\pm5,7$ dias ($p=0,029$) e sTNFR1 menor ou igual a 540 pg/mL, $29\pm6,7$ dias *versus* $39\pm5,7$ dias ($p=0,029$). Após análise de regressão proporcional de Cox, IL-10 e sTNFR1 permaneceram como preditores independentes de menor sobrevida entre os pacientes com LRA. Na população analisada, o perfil de citocinas nos pacientes com LRA sugere um aumento da resposta imunológica pró-inflamatória, já no dia do diagnóstico da LRA, sendo TNF- α um marcador de LRA neste dia. O perfil de citocinas preditoras de sobrevida em pacientes com LRA sugere o envolvimento da resposta imunológica anti-inflamatória na menor sobrevida destes pacientes, sendo sTNFR1 e IL-10 preditores independentes de menor sobrevida em pacientes críticos com LRA.

Descritores: 1. Insuficiência renal aguda 2. Unidades de terapia intensiva 3. Citocinas 4. Inflamação 5. Estudos de casos e controles.

Abstract

Martins AF. *Assessement of inflammatory mediators in critically ill AKI patients*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

The incidence of Acute Kidney Injury (AKI) in Intensive Care Units (ICU) ranges between 5 and 25% and is associated with an increased mortality. The degree of the inflammatory response reflects the severity of the physiopathologic process involved in AKI which appears to be correlated to the underline severity of the disease in these patients. The aims of this study were: a) evaluate serum level of inflammatory mediators in AKI critically ill patients; b) assess the pattern of these inflammatory mediators in addition to some others clinical and laboratory parameters, in order to compare these values in patients with and without AKI; c) correlate the serum level of these inflammatory markers and patient survival.

We conduct a prospective, observational, case-control study in four ICUs at Clinic Hospital of University of Sao Paulo from November 2006 to March 2008. AKI was defined based on the RIFLE classification system. The following inflammatory mediators were measured in the serum: tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), soluble tumor necrosis factor receptor-1 (sTNFR1), interleukin (IL) -6, IL-8, IL-10, leptin e C-reactive protein (PCR). The inflammatory mediators were measured in the day of AKI diagnosis (D1), two and four days after the diagnosis, named D3 and D5, respectively.

We analyzed 52 AKI patients and 9 controls. In D1 serum levels of IL-6 were significantly higher in AKI patients: 61.68 (14.30 – 389.11) pg/mL vs 13.21 (1.50 – 47.06) pg/mL in controls (p=0.032). Also the serum levels of TNF- α

were higher in AKI patients; 3.22 (0.57 – 15.9) pg/mL vs 0.32 (0.32 – 0.34) pg/mL in controls ($p<0.001$). The serum levels of sTNFR1 in the first day were significantly lower in the AKI group; 554.48 (459.48 – 770.61) pg/mL vs 768.82 (590.78 – 840.86) pg/mL in controls, ($p=0.035$). In D3, the serum levels of TNF- α were still higher, 4.64 (1.10 – 11.81) pg/mL vs 0.32 (0.32 – 0.34) pg/mL ($p<0.001$). After logistic regression, the higher serum levels of TNF- α remained as independent factor associated to AKI. Among the AKI patients, the inflammatory mediators that were predictive of survival in the first day were: PCR ≥ 80 mg/dL, 39 ± 6.7 days vs 42 ± 8.1 days ($p=0.023$); IL-8 ≥ 77 pg/mL, 25 ± 11.4 days vs 42 ± 15.7 days ($p=0.037$); IL-10 ≥ 90 pg/mL, 24 ± 9.2 days vs 39 ± 5.7 days ($p=0.029$) and sTNFR1 ≤ 540 pg/mL, 29 ± 6.7 days vs 39 ± 5.7 days ($p=0.029$). After Cox proportional hazards survival regression, IL-10 and sTNFR1 remained as independent predictors of lower survival among patients with AKI. In the population studied, the pattern of cytokines in patients presenting AKI suggests an elevated pro-inflammatory immunologic response since AKI diagnosis. TNF- α was the AKI marker in this first day. The pattern of cytokines related to AKI point to the role of immunologic anti-inflammatory response on the lower survival of these patients. The higher levels of sTNFR1 and IL-10 were independent factors associated with lower survival rates in AKI critically ill patients.

Descriptors: 1. Renal insufficiency, acute 2. Intensive care units 3. Cytokines 4. Inflammation 5. Case-control studies

1. Introdução

1. Introdução

1.1. LRA: definição e epidemiologia

A incidência da LRA varia de acordo com a definição utilizada, assim como suas taxas de mortalidade, uma vez que definições diferentes descrevem coortes diferentes. Em ambiente hospitalar, a incidência é estimada entre 2 e 7%. Quando consideradas as unidades de terapia intensiva (UTIs), até 25% dos pacientes desenvolvem LRA, geralmente de etiologia multifatorial, durante a sua internação [1-6].

Enquanto a LRA não-complicada apresenta taxas de mortalidade entre 5 e 10%, o desenvolvimento de LRA como complicação em UTI associa-se a taxas de mortalidade mais elevadas, que permanecem entre 23 e 80%. Sepses graves e choque séptico são sua etiologia em mais da metade destes pacientes críticos [7-9]. Uchino *et al.* analisaram a prevalência de LRA em UTIs de 54 centros distribuídos por 23 países. Dos 29269 pacientes críticos admitidos no período do estudo, 5,7% desenvolveram LRA (intervalo de confiança (IC) 95%: 5,5%-6,0%), definida como diurese menor que 200 mL em 12 horas e/ou uréia sérica maior que 180 mg/dL [10].

Estudos recentes, baseados na análise retrospectiva de banco de dados norte-americanos, apontam para o aumento da prevalência hospitalar de pacientes com LRA, em parte explicada pela grande quantidade de pacientes idosos, maior frequência de comorbidades e de intervenções diagnósticas e terapêuticas, da maior gravidade dos pacientes e do aumento da incidência das internações hospitalares relacionadas a sepse. Em

contraste com outros dados de literatura, que apontam para a manutenção de uma taxa de mortalidade de 50%, estável nos últimos 50 anos, estes trabalhos atribuem um decréscimo à taxa de mortalidade dos pacientes com LRA ao longo dos anos [11-16].

O desenvolvimento de LRA intra-hospitalar associa-se a uma pior evolução dos pacientes, aumentando a morbidade e mortalidade como um fenômeno independente [17].

Estudo realizado por Chertow *et al.*, através da análise do banco de dados laboratoriais de um hospital universitário, evidenciou um OR de mortalidade de 4,1 associado a um aumento de apenas 0,3 a 0,49 mg/dL nos níveis de creatinina sérica (IC 95%: 3,1-5,5). Além de incremento nas taxas de mortalidade, esta alteração também se correlacionou com maior custo da internação hospitalar [18].

As elevadas taxas de mortalidade em pacientes com LRA não podem ser creditadas exclusivamente à disfunção renal *per se*. Clermont *et al.* demonstraram que, em estudo prospectivo abrangendo 1530 admissões, 254 casos de LRA e 57 de insuficiência renal crônica dialítica (IRCT) em UTI, pacientes com disfunção renal pré-existente tinham melhor prognóstico quando comparados aos que desenvolviam LRA, com taxas de mortalidade em UTI de 11% versus 23%, respectivamente ($p < 0,001$). Apenas 11% destes pacientes com LRA necessitaram de suporte dialítico [19].

A ausência de padronização para o diagnóstico da LRA e a evidência do impacto negativo de alterações discretas da função renal sobre o prognóstico do paciente [18,20] culminaram com a modificação da

terminologia IRA para “lesão renal aguda” (LRA) e a utilização de critérios de gravidade, inicialmente propostos pelo grupo conhecido como *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), e posteriormente modificado pelo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), com o intuito de abranger todos os espectros da disfunção renal, dos mais leves até as formas mais graves que necessitem de terapia de reposição renal [21-23].

A classificação de RIFLE (acrônimo indicando risco, lesão, falência, perda de função e doença renal terminal) possui três critérios para diagnóstico e determinação da gravidade da LRA (risco, lesão e falência) e dois critérios de evolução clínica do paciente (perda da função e doença renal terminal). Os critérios diagnósticos baseiam-se tanto nas elevações dos níveis séricos da creatinina quanto na diurese, numa tentativa de associar maior especificidade e sensibilidade, respectivamente, ao método (figura 1). Portanto, a classificação RIFLE permite a identificação de um maior número de pacientes em estágios iniciais do desenvolvimento da LRA e os classifica em grupos de gravidade crescente. O paciente é classificado de acordo com o critério de diurese ou creatinina que apresentar maior gravidade [21].

Figura 1. Critérios de gravidade da LRA, pela classificação de RIFLE.

Modificado de Bellomo *et al.*[21]

Em um estudo de coorte para avaliar a incidência de LRA em 5383 pacientes críticos internados em um período de um ano, Hoste *et al.* descobriram que 67% dos pacientes preenchiam critérios para LRA: 12% atingiram o critério máximo “R”, 27% o critério “I” e 28% o critério “F”. Dos 1510 pacientes que atingiram o critério “R”, 56% progrediram para “I” ou “F”. Houve correlação entre os critérios de gravidade e as taxas de mortalidade encontradas: a taxa de mortalidade entre os pacientes sem evidência de LRA foi de 5,5%, enquanto para aqueles que atingiram o nível “R” foi de 8,8%, para os que atingiram “I” foi de 11,4% e 26,3% para os que atingiram “F”. Os critérios máximos “I” (*hazard ratio*: 1,7; IC 95%: 1,28-2,13) e “F” (*hazard ratio*: 1,4; IC 95%: 2,03-3,55) foram preditores independentes de mortalidade [24].

A classificação de RIFLE mostra-se, então, válida e útil para aplicação na prática clínica. Recentemente, o grupo AKIN, envolvendo as principais sociedades internacionais de terapia intensiva e nefrologia, propôs uma modificação no sistema RIFLE de classificação, associando um aumento de 0,3 mg/dL ao critério “R”, que passa a se denominar “estágio 1”, e mantendo os critérios “I” e “F”, com as denominações de “estágios 2” e “3”, respectivamente, de LRA. Os critérios de evolução clínica da classificação de RIFLE, “L” e “E”, foram excluídos [23,25].

Em estudo recente, Bagshaw *et al.* analisaram banco de dados de 120123 pacientes internados em UTI em um período de cinco anos e compararam o desempenho das classificações RIFLE e AKIN. Neste estudo, as modificações contidas na classificação AKIN, em relação à classificação de RIFLE, não aumentaram a sensibilidade e habilidade preditiva da definição de LRA nas primeiras 24 horas após admissão em UTI e a área sob a curva ROC para a mortalidade hospitalar foi de 0,66 para o RIFLE e 0,67 para o AKIN [26].

A creatinina sérica, produzida pela desidratação não-enzimática da creatina, é um marcador mais específico que a uréia para a estimativa da filtração glomerular, mas sua dosagem sofre interferência de condições que influenciam no seu metabolismo e no seu volume de distribuição. Embora as alterações de seus níveis sejam tardias em relação ao comprometimento da função renal, é um bom marcador evolutivo. A diurese é um parâmetro facilmente mensurável e é mais sensível a alterações na hemodinâmica renal que a dosagem de marcadores de *clearance* de solutos, entretanto sua

especificidade para denotar comprometimento da função renal só se eleva quando está gravemente reduzida ou ausente [7,22,27,28].

O interesse em aumentar a precocidade do diagnóstico da LRA levou à pesquisa de biomarcadores sangüíneos e urinários que detectem, com maior sensibilidade e especificidade, alterações precoces da função renal, antes da elevação dos níveis séricos de creatinina ou mesmo do desenvolvimento de oligúria. Embora estudos recentes apontem para novos marcadores promissores, como as dosagens urinárias da *kidney injury molecule* (Kim)-1, interleucina (IL)-18 e *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), ainda não há validação para sua utilização na prática clínica [27,29-32].

1.2. LRA em paciente crítico

1.2.1. LRA e SDMO

A LRA adquirida no ambiente hospitalar freqüentemente está associada a uma comorbidade e tem mais de uma causa. Em UTI, sua etiologia é quase sempre multifatorial e associada a sepse e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) [8,33,34].

Por definição, SDMO é a presença de disfunção orgânica em um paciente agudamente doente de tal forma que a homeostase não possa ser mantida sem intervenção. Estima-se que a SDMO afete mais de 40% dos pacientes críticos e é a causa de 80% dos óbitos em UTI [35-40].

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) caracteriza-se pela ativação da cascata inflamatória, inicialmente com a liberação de mediadores pró-inflamatórios para a circulação sistêmica, incluindo *tumor necrosis factor*- α (TNF- α), IL-1, IL-6 e IL-8, dentre outros, seguida por uma síndrome de resposta antiinflamatória compensatória (CARS), caracterizada pela liberação sistêmica de mediadores antiinflamatórios, como a IL-10 e o *transforming growth factor* (TGF)- β (50-54). Vários trabalhos associam os níveis elevados de citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-8, com a disfunção de órgãos e maior risco de morte [41-44].

TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias podem ativar outras vias efetoras da inflamação aguda, como através do estímulo da expressão da óxido-nítrico sintase induzível, resultando no aumento da liberação de óxido nítrico e suas conseqüências na resistência microvascular e no fluxo capilar, ou elevando os mecanismos citotóxicos neutrofílicos, estimulando a liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres [41].

Os mediadores pró-inflamatórios também estimulam a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e deflagram a atividade pró-coagulante endotelial, inibindo a expressão de trombomodulina [45].

A regulação inadequada destas respostas pró e antiinflamatórias, também denominada dissonância imunológica por alguns autores, implica em efeitos deletérios por hipóxia tecidual e lesão celular, tanto por necrose como por indução de morte celular programada (apoptose) [36].

Os mecanismos que regulam a inflamação estão intimamente ligados àqueles que controlam a expressão da coagulação. A coagulação

intravascular inapropriada é uma via comum para a disfunção dos órgãos [46].

A coagulação é iniciada pela expressão do fator tecidual na superfície das células endoteliais e monócitos. Este processo pode ser induzido pela ligação com integrinas, por endotoxinas ou citocinas [45].

Assim, a liberação de citocinas, na SIRS e na CARS, a hipóxia tecidual, resultante de desarranjos da utilização intra-celular de oxigênio e de distúrbios perfusionais, a desregulação da apoptose e a coagulopatia microvascular contribuem para o mal funcionamento dos órgãos e desenvolvimento da SDMO [46].

A prevalência da LRA na sepse varia de 9 a 40%. Quando considerada sepse grave, estima-se que ocorre em 23% dos pacientes e em 51% dos pacientes com choque séptico [8,46,47].

A identificação precoce de fatores de risco e marcadores clínicos e laboratoriais relacionados com a evolução destes pacientes é importante para que medidas efetivas, tanto na prevenção quanto no tratamento da LRA, sejam tomadas.

Diversos estudos visam à identificação de dados clínicos e laboratoriais que se correlacionem com a evolução da função renal nos pacientes que desenvolvem LRA e sua mortalidade [1,32]. Nenhum deles identificou fatores precoces em pacientes em estágios iniciais de desenvolvimento de LRA, como definido pela classificação de RIFLE.

1.2.2. LRA na sepse

Na sepse, além da resposta inflamatória sistêmica, há a ativação da cascata de coagulação e fibrinólise. Vários mediadores são liberados na circulação sistêmica, incluindo citocinas, mediadores lipídicos, como o fator de ativação plaquetária e metabólitos do ácido aracdônico, endotelina-1 [34,45,48,49].

O aumento da resistência vascular renal levando a vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal como mecanismo patogênico da LRA na sepse tem sido interrogado. O paradigma da LRA na sepse ser secundária a vasoconstrição renal provém de modelos experimentais, nos quais a sepse freqüentemente é hipodinâmica. Estudos experimentais que tentam reproduzir a sepse em modelos experimentais hiperdinâmicos, como ocorre inicialmente no ser humano, evidenciam que há disfunção renal a despeito de um aumento no fluxo renal e vasodilatação. Achados urinários sugestivos de mecanismo pré-renal não se correlacionam com as medidas do fluxo renal [50].

1.3. LRA e inflamação

O desenvolvimento recente em imunologia e biologia celular demonstra a importância da inflamação na patogênese da disfunção renal [30,51,52]. Enquanto a isquemia prolongada provoca morte celular pela anóxia, lesões subletais podem ser amplificadas pelas cascatas inflamatória e citotóxica durante o período de reperfusão [30,53,54].

As alterações hemodinâmicas levam a ativação das células endoteliais com conseqüente aumento na expressão de moléculas de adesão, potencializando interações com plaquetas e leucócitos, que são ativados por uma série de fatores locais, incluindo citocinas, quimiocinas, óxido nítrico, eicosanóides e radicais livres, resultando em aumento em seus receptores (integrina CD11/CD18) que interagem com as moléculas de adesão no endotélio (P-selectina, ICAM-1 e outras). A liberação de radicais livres e enzimas pelos leucócitos também pode levar a lesão celular direta [53,54].

A exposição de leucócitos a citocinas reduz sua capacidade de deformação, amplificando seu seqüestro. Estes, por sua vez, além de contribuir na obstrução mecânica microvascular em ação conjunta com a ativação da cascata da coagulação, acentuam a lesão tecidual através da liberação de radicais livres e eicosanóides [55]. É controverso se os neutrófilos ou os monócitos são os efetores mais importantes na lesão. Inicialmente, dentro de 2 a 4 horas após a injúria inicial, há infiltração renal por neutrófilos, seguida, nas próximas 24 horas, pelo acúmulo de macrófagos e linfócitos T, que podem persistir e predominar sobre os neutrófilos na fase tardia de recuperação da LRA. Entretanto, o papel dos neutrófilos no desenvolvimento da LRA ainda não está bem estabelecido [56]. Estudos experimentais recentes demonstraram ação direta dos linfócitos T no desenvolvimento precoce da lesão renal na LRA isquêmica, assim como o provável papel modulatório dos linfócitos B na fase de

extensão da lesão renal. Macrófagos provavelmente apresentam importância na fase de recuperação da LRA [53].

As quimiocinas, quimiotáticas e imuno-modulatórias para os leucócitos, também são amplificadas pela ação das citocinas, como IL-1 e TNF- α [57]. Há evidências que o sistema complemento potencializa as interações leucócito-endotélio [52].

As citocinas, um grupo de proteínas com funções celulares pleiomórficas na inflamação, crescimento e diferenciação celular, são classificadas como pró-inflamatórias (como IL-1, TNF- α e IFN- γ) ou antiinflamatórias (como IL-10 e α -MSH) e seus níveis sistêmicos podem estar elevados na LRA por aumento da produção renal e diminuição de seu *clearance* [49].

Além de modular a resposta inflamatória, há evidências de sua ação no estímulo para a apoptose celular na LRA através da interação do TNF- α e seu receptor do tipo 1 [58].

1.4. Marcadores de inflamação

Toda decisão médica requer informações para seleção de opções diagnósticas e terapêuticas. Para tanto, é necessária a identificação de marcadores sensíveis e específicos que possam auxiliar na detecção precoce da LRA, confirmar seu diagnóstico e fornecer dados sobre a intensidade da lesão e prognóstico dos pacientes que a desenvolveram.

Um marcador é uma medida (variável que quantifica um processo, evento ou estado biológico) que identifica um estado biológico ou que prediz a presença ou gravidade de um processo patológico ou doença [59].

Portanto, os marcadores podem ser classificados em diagnósticos, quantificadores de intensidade ou de resposta terapêutica, e um marcador pode atender a mais de um objetivo [59].

Poucos estudos analisam a relação destes mediadores inflamatórios e a evolução de pacientes críticos com LRA. Mariano *et al.* mostraram, em estudo compreendendo apenas 12 pacientes, que as concentrações de PAF (platelet-activating factor) no sangue e urina tinham correlação com alguns parâmetros clínicos e laboratoriais de gravidade da LRA e sepse [60]. Iglesias *et al.*, em estudo envolvendo 537 pacientes, dos quais 112 desenvolveram LRA, mostraram que o nível sérico dos complexos solúveis formados pelo TNF- α e seus receptores é um preditor independente para o desenvolvimento de LRA e mortalidade [61].

Em 2004, Simmons *et al.* publicaram artigo no qual correlacionam elevados níveis plasmáticos de IL-6, IL-8 e IL-10, em pacientes com LRA, com maior mortalidade durante a internação hospitalar, independente da presença de resposta inflamatória sistêmica ou sepse. Neste estudo prospectivo, o tamanho da amostra foi pequeno, o período de dosagem das citocinas não foi uniforme e os dados só foram obtidos após o início do acompanhamento pelo nefrologista, permitindo que eventos precoces no desenvolvimento da LRA fossem perdidos [62]. Nenhum destes estudos avaliou a relação destes marcadores com escores prognósticos comumente

utilizados em UTI. Também não se tem conhecimento se o perfil inflamatório destes pacientes difere de acordo com o grau de gravidade da LRA, segundo definido pela classificação de RIFLE.

1.4.1. PCR

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda de aproximadamente 21000 dáltons, liberada pelas células hepáticas após a estimulação por mediadores inflamatórios como IL-6 e IL-8. A PCR tem propriedades pró e antiinflamatórias e ativa o sistema complemento após ligação com polissacárides bacterianos ou fragmentos de membrana celular. Também impede a adesão de granulócitos em células endoteliais [43].

A PCR estimula a produção de antagonistas do receptor da IL-1. É comumente utilizada como marcador de estado inflamatório agudo, infeccioso ou não [43] .

Na sepse, costuma atingir seu pico após 48 horas, e mantém-se elevada por alguns dias após a eliminação do foco infeccioso. Há estudos com resultados contraditórios quanto sua relação com sobrevida no quadro séptico [43,63,64]. Entretanto, desempenha importante papel na avaliação da resposta terapêutica a antibióticos [43,59].

1.4.2. TNF- α e sTNFR1

TNF- α é uma proteína de aproximadamente 54000 dáltons e é um dos mediadores iniciais da resposta inflamatória a infecção, estimulando a cascata de mediadores vasoativos e inflamatórios. É produzido por

macrófagos, linfócitos T, fibroblastos e células mesangiais e esta produção é regulada por diversos agentes [65].

O mecanismo de ação do TNF- α se dá através da sua ligação com seus receptores, dos tipos 1 (TNFR1) e 2 (TNFR2), expressos na maioria das células e tecidos. TNFR1 e TNFR2 mediam, repectivamente, as ações inflamatórias e antiinflamatórias do TNF- α [61,65,66].

Após a ligação do TNF- α com seu receptor, pode haver liberação deste complexo solúvel com conseguinte circulação plasmática. O papel destes complexos solúveis ainda não é bem esclarecido, uma vez que existem evidências de que possam atuar como reservatórios do TNF- α , prolongando sua meia vida, mas também podem competir com os receptores ainda ligados às células, competindo para a ligação do TNF- α [61,66].

TNFR1 é encontrado no rim e pelo menos parte da fisiopatologia da LRA na sepse pode ser explicada por sua ligação com o TNF- α . Diversos estudos mostram correlação entre seus níveis circulantes e a mortalidade na sepse [61,67].

1.4.3. IL-6

IL-6 também é uma citocina pleiotrópica de aproximadamente 22000 dáltons, produzida por monócitos, linfócitos T e B e diversas outras células. Sua liberação é estimulada pela ação de TNF- α e IL-1, dentre outros reguladores [66].

Dentre outras ações, também induz a trombose ao aumentar a liberação de fragmentos do fator de von Willebrand e inibir sua protease de clivagem [66].

Existe forte correlação entre seus níveis e o de outros mediadores inflamatórios, e com a mortalidade na sepse. Chawla *et al.* demonstraram que os níveis séricos de IL-6 eram preditores para o desenvolvimento de LRA em pacientes críticos com sepse grave ($p < 0,001$) [68].

1.4.4. IL-8

IL-8 é uma citocina de aproximadamente 8000 daltons, com ação quimiotática (quimiocina). Também é produzida pela célula tubular renal e tem liberação estimulada por outras citocinas, em particular TNF- α e IL-1 [57].

Níveis plasmáticos elevados de IL-8 correlacionam-se com a ocorrência de choque, disfunção de múltiplos órgãos e pior prognóstico na sepse, além de ativação de granulócitos. Em estudo de Dimopoulou *et al.*, evidenciou-se que os níveis séricos de IL-8 diferenciavam os diferentes estágios de gravidade da sepse, ($p < 0,001$), e se associavam com a mortalidade dos pacientes em 28 dias (OR=1,26, $p=0,024$) [69].

1.4.5. IL-10

IL-10 é uma citocina antiinflamatória com cerca de 18000 daltons, e com liberação numa fase mais tardia da resposta inflamatória[66] .

Inibe a liberação de TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias da resposta Th1, como IL-2 e IFN- γ . Causa anergia em células T e suprime sua

proliferação. Também induz a apoptose em linfócitos B e T, altera a apresentação de antígenos e está implicada na gênese da imunoparalisia da sepse [66,70].

Estudos em pacientes com meningococcemia e outras infecções comunitárias mostram um aumento na mortalidade daqueles com níveis elevados de IL-10 e reduzidos de TNF- α [43].

1.4.6. Leptina

A leptina é uma proteína de 16 kDa, produto do gene *ob*, sintetizada principalmente pelo tecido adiposo e, em menor quantidade, pelo estômago e placenta [71]. Desempenha importante papel na regulação da homeostase energética [71,72]. Estudos recentes demonstram seu papel na modulação da resposta inflamatória. Sua síntese é estimulada pela presença de infecção e de outras citocinas, como TNF- α , *leukemia inhibitory factor* (LIF) e IL-1, apresentando correlação entre seus níveis séricos e os de TNF- α , IL-6, IL-10, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e proteína C reativa [73-76].

Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentam elevação nos níveis plasmáticos de leptina. Entretanto, a mortalidade é maior naqueles que apresentam um menor aumento desses níveis [73,76].

Estudos experimentais mostram maior susceptibilidade para o desenvolvimento de LRA na sepse em animais que não produzem leptina [77]. Os rins apresentam o receptor de leptina, que estimula a diurese e natriurese, e desempenham importante papel no seu metabolismo através

de sua degradação. Pacientes com disfunção renal apresentam nível plasmático de leptina elevado [72,78].

A consolidação de medidas terapêuticas para LRA eficazes na redução da mortalidade depende do desenvolvimento de técnicas e estudos que permitam um diagnóstico precoce, quantificação da lesão e compreensão de sua fisiopatologia e dos efeitos da terapia. Tal desenvolvimento encontra obstáculos, como a falta de modelos experimentais animais que reproduzam as circunstâncias clínicas encontradas em seres humanos, a ausência de dados histopatológicos, devido aos riscos inerentes a biópsia renal seqüencial e, finalmente, à ampla variação dos critérios utilizados nos estudos para definição e graduação de gravidade em LRA.

Considerando a importância da resposta inflamatória na fisiopatologia da LRA, sua regulação inadequada implicada no aumento da mortalidade no paciente crítico e o prognóstico mais reservado daqueles pacientes que desenvolvem a LRA, o estudo dos marcadores inflamatórios pode fornecer informações a respeito da evolução do paciente crítico com LRA.

2. Objetivos

2. Objetivos

Avaliar o nível sérico de marcadores inflamatórios em pacientes internados em UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), que desenvolveram LRA de acordo com o sistema RIFLE de classificação.

Avaliar dados clínicos e laboratoriais, inclusive marcadores inflamatórios, que diferenciem pacientes com e sem LRA, internados em UTI.

Avaliar o impacto dos marcadores inflamatórios na sobrevida desses pacientes.

3. Métodos

3. Métodos

Foi realizado um estudo observacional, prospectivo e controlado com busca ativa dos pacientes através de, pelo menos, uma visita diária a 04 UTIs do HCFMUSP: UTI da Clínica Médica, UTI Clínica do Pronto-Socorro, UTI da Nefrologia e UTI da Pneumologia, num total de 21 leitos ativos durante o período de coleta. Todos os pacientes admitidos em alguma das UTIs selecionadas entre novembro de 2006 e março de 2008 que preencheram os critérios de inclusão e exclusão para o grupo LRA, foram avaliados e selecionados para análise. Os pacientes do grupo controle, que preencheram os critérios de inclusão e exclusão para o estudo, foram avaliados e selecionados entre dezembro de 2007 e março de 2008.

3.1. Coleta de dados

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais coletados dos prontuários de cada paciente, além da dosagem de marcadores inflamatórios, foram utilizados para o preenchimento de uma ficha de acompanhamento clínico, elaborada para o preenchimento de um banco de dados (Anexo I).

As seguintes variáveis foram coletadas: idade, sexo, raça, data de admissão hospitalar e em UTI, UTI de origem, antecedentes mórbidos, motivo da internação na UTI; variáveis fisiológicas, dados laboratoriais, presença de hipotensão; uso de drogas vasoativas (dose e tempo de uso);

uso de diuréticos; necessidade de ventilação mecânica (VM), medicações em uso (dose e tempo de uso); cirurgias ou procedimentos que utilizaram contraste iodado, a partir de 72 horas antes do diagnóstico de LRA; presença de sangramentos com necessidade de transfusão de hemoderivados, a partir de 72 horas antes do diagnóstico de LRA; história de infecção a partir de uma semana antes do diagnóstico de LRA e sítio infeccioso provável; diurese (registrada nas 24 horas, em períodos de duas horas); balanço hídrico (BH); glicemias capilares máximas em períodos de 6 horas e dose total de insulina administrada.

Os dados foram coletados prospectivamente em quatro momentos distintos: no dia da admissão na UTI (retrospectivamente nos casos em que o diagnóstico de LRA ocorreu após a admissão na UTI), no dia do diagnóstico da LRA (D1), dois dias após o diagnóstico de LRA (D3) e quatro dias após o diagnóstico de LRA (D5).

Os pacientes foram acompanhados desde o diagnóstico de LRA até o óbito ou alta hospitalar. Nesse período, foram coletados dados relacionados à função renal, necessidade de terapia de substituição renal (indicação, tempo de duração e método utilizado) e tempo de permanência na UTI e no Hospital.

As amostras de sangue coletadas no D1, D3 e D5 foram centrifugadas e as alíquotas armazenadas a -20°C para posterior realização dos testes de ELISA para dosagem das citocinas. A dosagem da proteína C reativa foi realizada no Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP em conjunto com os exames de rotina colhidos diariamente nas UTIs.

3.2. Critérios de seleção

3.2.1. Critérios de inclusão

Grupo caso

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Diagnóstico de LRA segundo sistema de classificação RIFLE.

Grupo controle

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Pacientes que não preencheram os critérios para diagnóstico de LRA segundo sistema de classificação RIFLE.
- Pacientes com APACHE II de admissão na UTI superior a 10.

3.2.2. Critérios de exclusão

Grupo caso

- Internação em UTI com duração inferior a 24 horas.
- Pacientes previamente submetidos a procedimento dialítico.
- Pacientes com Cr basal superior a 1,2 mg/dL ou *clearance* de creatinina basal estimado, pela fórmula de Cockcroft-Gault, inferior a 75 mL/min/1,73 m².
- Pacientes com história prévia de doença renal (histórico de glomerulonefrite, proteinúria, necessidade prévia de diálise).
- LRA de etiologia que não NTA presumida.
- Pacientes transplantados renais e gestantes.

- Diagnóstico de LRA há mais de 24 horas a partir da internação na UTI.

Grupo controle

- Pacientes que desenvolveram LRA segundo o sistema RIFLE de classificação em até 72 horas após inclusão no estudo.
- Todos os critérios de exclusão do grupo caso.

3.3. Cálculo do tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra foi considerado um risco $\alpha \leq 5\%$ de cometer erro tipo I e risco $\beta \leq 20\%$ de cometer erro tipo II, considerando para o estudo uma eficiência $\geq 80\%$. O desfecho escolhido foi óbito entre os pacientes com LRA e pacientes controle aleatorizados pelo APACHE II. Houve necessidade de desbalanço de pacientes entre os grupos na proporção de 1/5 (controles/casos) pelo baixo número de pacientes controle com índice APACHE II semelhante ao grupo LRA.

Estimou-se uma mortalidade de 15% no grupo controle e de 60% no grupo LRA, obtendo-se um tamanho de amostra ideal de 10 pacientes no grupo controle e 50 pacientes no grupo LRA, tendo-se um poder de 80,5%

Como a frequência observada de óbito foi de 61,5% e 11,1% nos grupos LRA e controle, respectivamente, obteve-se um poder de 85,2% com 52 casos no grupo LRA e 9 no grupo controle.

3.4. Marcadores de inflamação

Os marcadores inflamatórios séricos analisados foram as citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α , e seu receptor solúvel do tipo 1 (sTNFR1), a quimiocina IL-8, a leptina, a citocina anti-inflamatória IL-10 e a proteína de fase aguda PCR.

As concentrações séricas das citocinas foram medidas em duplicata, por ELISA, utilizando *kits* DuoSet^R da R&D Systems, Inc. O método emprega a técnica quantitativa de sanduíche de imunoenzima. Um anticorpo monoclonal específico para a citocina é previamente colocado em uma microplaca. Padrão e amostra são pipetados nos poços e a citocina estudada, se presente, liga-se ao anticorpo imobilizado. Após procedimento de lavagem, para retirar substâncias não ligadas, anticorpo policlonal ligado a enzima, específico para a citocina, é adicionado aos poços. Após uma lavagem para retirada de excesso de complexo anticorpo-enzima, um substrato é adicionado aos poços e a coloração se desenvolve em proporção à quantidade de citocina ligada no procedimento inicial. O desenvolvimento da cor é interrompido e a intensidade da coloração é medida em leitor de Elisa.

Os limites inferiores de detecção para as citocinas foram: 0,023 pg/mL (IL-6), 0,024 pg/mL (IL-10), 0,022 pg/mL (IL-8), 0,010 pg/mL (TNF α), 0,026 pg/mL (sTNFR1) e 0,020 pg/mL (leptina). A concentração sérica da PCR foi medida pelo método de nefelometria, segundo técnicas adotadas pelo Laboratório Central do HCFMUSP.

3.5. Definições

3.5.1. Identificação

Raça: definida pelo setor de admissão hospitalar e cadastrada na identificação médica do paciente. Os pacientes foram classificados em brancos, negros, pardos ou amarelos.

3.5.2. Datas

Internação: dia da internação hospitalar.

Admissão: dia da internação em UTI.

Dia 1: dia do diagnóstico da LRA.

Dia 3: dois dias após o dia do diagnóstico da LRA.

Dia 5: quatro dias após o dia do diagnóstico da LRA.

3.5.3. Períodos

Tempo Hosp UTI: período compreendido entre as datas de internação hospitalar e de transferência para a UTI.

Tempo UTI LRA: período compreendido entre a data da internação na UTI e a data do diagnóstico da LRA.

Tempo UTI: período compreendido entre as datas de internação e alta da UTI.

Tempo Hospitalização: período de internação hospitalar, compreendido entre a data da internação e alta hospitalar.

Tempo LRA-óbito: período compreendido entre a data de diagnóstico da LRA e a data do óbito, para os não-sobreviventes.

3.5.4. Indicação da internação

Cirúrgica eletiva: pós-operatório de cirurgia programada com pelo menos 48 horas de antecedência.

Cirúrgica de emergência: pós-operatório de cirurgia realizada com programação inferior a 48 horas.

Clínica: demais indicações de internação em UTI. Subdividida nos tipos: infecciosa (sepse grave ou choque séptico), respiratória (insuficiência respiratória necessitando de suporte ventilatório invasivo ou não-invasivo), cardiovascular (instabilidade hemodinâmica, excluindo-se choque séptico, ICO aguda, arritmias ou tromboembolismo pulmonar).

3.5.5. Antecedentes mórbidos

Diabete Melito (DM): uso de insulina ou hipoglicemiante oral.

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): uso de medicação anti-hipertensiva.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): hipoxemia crônica, hipercapnia, policitemia e hipertensão pulmonar secundárias, presença de bolhas enfisematosas em pulmões.

Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC): classe funcional IV da *New York Association* ou fração de ejeção inferior a 55% documentada por ecocardiograma.

Insuficiência Coronariana (ICO): história clínica de infarto agudo do miocárdio prévio, ECG compatível com área cardíaca inativa ou ecocardiograma com disfunção segmentar de parede cardíaca.

Acidente vascular Cerebral (AVC): história anterior ou evento diagnosticado durante a internação.

Arteriopatia periférica: história clínica de claudicação, lesão trófica de membros inferiores ou cirurgia vascular prévia.

HIV/Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA): história clínica anterior ou diagnóstico durante a internação.

Imunodeficiência: outras doenças primárias ou adquiridas do sistema imunológico, excluindo SIDA.

Neoplasia hematológica: história clínica anterior ou diagnóstico durante a internação, de leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo.

Outras neoplasias: história clínica prévia de tumores sólidos, ou diagnóstico durante a internação.

Hepatopatia: biópsia hepática com cirrose, hipertensão portal (com ou sem hemorragia digestiva alta) ou encefalopatia hepática.

Doença neurológica: história anterior de doença do sistema nervoso central ou periférico.

Transplante: de medula óssea (TMO), hepático ou cardíaco, anterior ou durante a internação.

3.5.6. Dados clínicos

Peso: estimado para sexo e altura, segundo fórmulas utilizadas em trabalhos anteriores [79].

Escala de coma Glasgow (GCS) [80]: pontuação da GCS independente e na presença de sedação.

Glicemia capilar (Gli capilar) máxima: valor máximo diário atingido.

Glicemia capilar (Gli capilar) média: média das 4 glicemias capilares máximas registradas por períodos de 6 horas.

Dose de insulina: dose total de insulina administrada em 24 horas (em UI/dia).

Ventilação mecânica: necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Pressão positiva expiratória final (PEEP): valor máximo em 24 horas.

Fração inspirada de oxigênio (FiO₂): valor máximo em 24 horas.

Pressão arterial média (PAM): Foram considerados os valores mínimos e máximos em 24 horas.

Hipotensão: definida como PAM inferior a 65 mmHg por período igual ou superior a 6 horas ou necessidade de vasopressor (noradrenalina, adrenalina ou dopamina).

Sepse: evidência de foco infeccioso, com ou sem cultura positiva, associado a sintomas sistêmico, (seps, seps grave ou choque séptico), definidos segundo critérios adotados em literatura [81].

Foco infeccioso: evidência do local da infecção (respiratória, cateter, corrente sangüínea, TGI, TGU, desconhecido e outros).

3.5.7. Função renal

Creatinina basal: menor dosagem de creatinina prévia ou durante a internação hospitalar, antes do diagnóstico de LRA. Para os pacientes que não possuíam creatinina basal conhecida, esta foi estimada com base na equação de Cockcroft-Gault para clearance de creatinina de 75ml/min/1,73 m².

Creatinina máxima: maior dosagem de creatinina durante a internação hospitalar, após o diagnóstico de LRA.

Creatinina da recuperação: dosagem da creatinina quando esta retornar a valores inferiores a 1,5 vezes a creatinina basal (recuperação completa) ou valores superiores a este, e estáveis por pelo menos 72 horas, em paciente com recuperação parcial.

Creatinina da alta: dosagem da creatinina no dia da alta hospitalar ou até 72 horas antes desta, em pacientes sobreviventes.

Lesão Renal Aguda (LRA): definida com base nos critérios propostos pelo sistema RIFLE de classificação em estágios de lesão renal aguda [21]. Inclui critérios separados para Cr e débito urinário. Foi considerado o critério que levou a uma classificação mais grave:

R (*Risk*): aumento da Cr entre 50 e 99% do valor basal, ou diurese menor que 0,5 mL/ Kg/ h por 6 horas.

I (*Injury*): aumento no valor da Cr maior ou igual a 100% e inferior a 200%, ou diurese menor que 0,5 mL/ Kg/ h por 12 horas.

F (*Failure*): aumento de pelo menos 200% no valor da Cr ou diurese menor que 0,3 mL/ Kg/ h por 24 horas ou anúria por 12 horas.

3.5.8. Tipo de LRA

Cirúrgica: diagnóstico de LRA em até 72 horas após o procedimento cirúrgico.

Obstétrica: quando causada por síndrome HELLP, eclâmpsia, síndrome hemolítico-urêmica pós-parto ou outras complicações obstétricas.

Clínica: pacientes não incluídos em nenhuma das categorias anteriores.

3.5.9. Classificação fisiopatológica da LRA

Pré-Renal: disfunção renal acompanhada por diagnóstico clínico e laboratorial de baixo débito cardíaco, acompanhado de resposta clínica nas primeiras 24 horas após introdução de medidas terapêuticas.

Obstrutiva: LRA associada à obstrução do trato urinário e evidência de hidronefrose.

Intrínseca:

- Glomerulonefrite: confirmação histológica ou LRA rapidamente progressiva com sinais de origem glomerular (proteinúria e hematúria dismórfica).
- Nefrite Intersticial Aguda: confirmação histológica ou suspeita clínica.
- Doença microvascular: síndrome hemolítico-urêmica ou púrpura trombocitopênica trombótica.
- Vascular: doença ateroembólica, obstrução aguda de artérias renais, obstrução de veias renais.

- NTA: quando descartadas LRA de causa pré-renal, obstrutiva, nefrite intersticial aguda, doenças vasculares e/ou sistêmicas. Esses casos foram considerados como NTA presumida.

3.5.10. Classificação etiológica da LRA

Isquêmica: secundária a hipotensão, baixo débito cardíaco (insuficiência cardíaca associada a dados clínicos ou laboratoriais de baixa perfusão tecidual como confusão mental, redução de diurese, acidose láctica, redução na saturação venosa mista de O₂) ou sangramento (sangramento exteriorizado acompanhado por queda em três ou mais pontos nos níveis de hematócrito).

Séptica: LRA associada à presença de sepse.

Nefrotóxica: contexto clínico associado ao uso de drogas potencialmente nefrotóxicas nas 72 horas prévias ao desenvolvimento da LRA.

Multifatorial: LRA associada a mais de uma etiologia.

Diálise: A decisão pelo início da terapia de reposição renal e o método utilizado foi de responsabilidade do médico assistente do grupo de interconsulta da nefrologia, responsável pelo caso.

3.5.11. Classificação da indicação de diálise

Uremia: definida clinicamente por sinais e/ou sintomas de uremia e laboratorialmente por uréia sérica maior que 200mg/dL.

Hipervolemia: sobrecarga volêmica associada a edema pulmonar, necessidade de aumento da PEEP e/ou da FiO_2 , aumento das necessidades nutricionais em pacientes com volume de diurese insuficiente, piora da classe funcional da insuficiência cardíaca.

Hipercalcemia: hipercalcemia refratária ao tratamento clínico (potássio sérico maior que 6,0 mEq/L) ou presença de alterações eletrocardiográficas decorrentes de hipercalcemia.

Acidose: bicarbonato sérico inferior a 15 mEq/L, refratário ao tratamento clínico.

3.5.12. Classificação do método dialítico

Intermitente: com duração presumida igual ou inferior a 12 horas. Foram eles: hemodiálise clássica (HC), hemodiálise estendida (SLED).

Contínuo: com duração presumida de pelo menos 24 horas. Foram eles: hemodiálise veno-venosa contínua (CVVHD), hemofiltração veno-venosa contínua (CVVH), hemodiafiltração veno-venosa contínua (CVVHDF) e ultrafiltração lenta contínua (SCUF).

3.6. Índices prognósticos

Foram calculados, no dia da admissão na UTI, o APACHE II [82] e SOFA [83] dos pacientes incluídos no estudo. O SOFA também foi calculado no D1, D3 e D5. Os cálculos foram feitos de acordo com critérios e definições originais.

3.7. Análise estatística

Foi realizada análise univariada para caracterização do perfil dos pacientes e realizada análise bivariada para comparação entre os grupos LRA e controle. Para avaliação dos dados contínuos e semi-contínuos foi aplicado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram expressas como Média $\pm$ Desvio Padrão (DP). Para comparação dos grupos, foi utilizado o teste *t* de Student não pareado, com correção de Welch quando necessário. As variáveis não-paramétricas foram expressas na forma de mediana e quartis 25-75, com utilização do teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos.

As variáveis categóricas foram expressas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%) e analisadas através do teste de Qui-quadrado de Pearson para grupos independentes. As variáveis contínuas foram, posteriormente, categorizadas segundo nota de corte determinada pelo ponto de inflexão da curva ROC (Receiver Operator Characteristic).

O modelo logístico foi realizado considerando como desfecho as variáveis distintas entre os grupos. Realizaram-se análises individuais dos momentos admissão, D1, D3 e D5. Foram consideradas variáveis candidatas ao modelo de regressão logística aquelas que apresentaram razão de verossimilhança com probabilidade menor que 0,1 na análise bivariada.

As variáveis foram colocadas simultaneamente no modelo e a colinearidade foi avaliada através da associação entre elas. O modelo de

regressão logística foi construído pelo método passo-a-passo considerando-se para exclusão aquelas variáveis de menor valor modular de Beta.

As variáveis relacionadas ao desfecho foram expressas através de *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95% após a correção pelo modelo logístico. A avaliação do modelo proporcional de Cox foi feita através da determinação da razão de verossimilhança.

Foram construídas curvas de sobrevida das variáveis significantes pela análise bivariada, sendo que destas, as variáveis contínuas foram novamente categorizadas segundo nota de corte determinada pelo ponto de inflexão da curva ROC. As curvas de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier e a diferença, entre as curvas, avaliada pelo teste de *log rank*.

Foram consideradas variáveis candidatas ao modelo de Regressão Proporcional de Cox aquelas que apresentaram probabilidade menor que 0,10 pelo teste de *Log-Rank*. Considerou-se, para avaliação preditora, o modelo hierárquico arbitrando-se o momento da admissão seguindo do momento D1. As variáveis relacionadas ao desfecho foram expressas através de *Hazard Ratio* (HR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

As diferenças foram consideradas significantes quando a probabilidade do risco alfa foi menor ou igual a 5% de cometer erro tipo I e do risco beta menor ou igual a 20% de cometer erro tipo II.

Para armazenamento e ordenação dos dados, usou-se a planilha eletrônica Excel (Excel, versão 2007 para Windows, Microsoft incorporation, Redmond, WA). A análise estatística foi realizada pelos programas

estatísticos SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 13.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL) e Prism versão 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

3.8. Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP e foi necessário termo de consentimento para obtenção dos dados ao longo do estudo (Anexo II).

4. Resultados

4. Resultados

Foram admitidos 648 pacientes nas UTIs selecionadas, destes, 332 foram rejeitados por preencherem algum dos critérios de exclusão: 107 pacientes eram portadores de doença renal crônica; 30 eram transplantados renais e 4 gestantes; 35 eram menores de 18 anos; 8 iniciaram a diálise antes da visita do pesquisador; 17 tiveram duração da internação na UTI inferior a 24 horas e 131 pacientes apresentaram LRA de etiologia outra que não NTA (22 de etiologia obstrutiva, 90 de etiologia pré-renal e 19 pacientes outras causas). Dos 316 pacientes restantes, 61 desenvolveram LRA e foram selecionados para o estudo. Quatro casos foram perdidos por dados faltantes e cinco por impossibilidade de obtenção de consentimento informado, totalizando uma amostra final de análise de 52 pacientes. No período escolhido para coleta dos controles, 22 dos 34 pacientes elegíveis para o estudo foram rejeitados por preenchimento de alguns dos critérios de exclusão: 18 apresentaram APACHE II menor que 10 e 4 tiveram internação em UTI por período inferior a 24 horas. Dos 12 pacientes restantes, 2 casos foram perdidos por impossibilidade de obtenção do consentimento informado e 1 paciente se recusou a participar do estudo, totalizando uma amostra final de 9 controles.

4.1. Características Demográficas e Clínicas da População

Na Tabela 1, encontram-se os principais dados demográficos e clínicos dos pacientes envolvidos no estudo.

Os grupos LRA e controle não apresentaram diferenças significativas nos escores de gravidade avaliados, APACHE II ($p=0,207$) e SOFA ($p=0,147$), no dia da admissão na UTI. Entretanto, observou-se maior mortalidade no grupo LRA, com OR de 12,8 (IC: 1,49 – 110,17).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos grupos LRA e controle

Variável	LRA (N=52)	Controles (N=9)	p
Idade (anos)	58,1 ± 19,0	41,6 ± 17,4	0,018
Sexo (M:F)	24:28	7:2	0,080
Raça			0,638
Branca	34/52 (65,4%)	5/9 (55,6%)	
Parda	6/52 (11,5%)	2/9 (22,2%)	
Negra	8/52 (15,4%)	2/9 (22,2%)	
Amarela	4/52 (7,7%)	0/9 (0,0%)	
Creatinina basal (mg/dL)	0,82 (0,63-1,02)	0,72 (0,54-0,82)	0,063
Diabete melito	17/52 (32,7%)	1/9 (11,1%)	0,190
HAS	30/52 (57,7%)	1/9 (11,1%)	0,010
Indicação da internação em UTI			0,315
Clínica	39/52 (75,0%)	6/9 (66,7%)	
Cirúrgica eletiva	5/52 (9,6%)	0/9 (0,0%)	
Cirúrgica de emergência	8/52 (15,4%)	3/9 (33,3%)	
Sepse	40/52 (76,9%)	6/9 (66,7%)	0,509
Uso de droga vasoativa	36/52 (69,2%)	2/9 (22,2%)	0,007
Uso de ventilação mecânica	39/52 (75,0%)	6/9 (66,7%)	0,600
Tempo Hosp UTI (dias)	2,0 (1,0-13,0)	0 (0-1,0)	0,026
Tempo UTI (dias)	11,1 (4,5-21,0)	7,0 (5,0-22,0)	0,807
Tempo Hospitalização (dias)	27,5 (12,5-41,5)	28,0 (12,0-34,0)	0,959
Óbito	32/52 (61,5%)	1/9 (11,1%)	0,005

As principais diferenças observadas nas variáveis fisiológicas e laboratoriais na admissão, entre os grupos, estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Variáveis fisiológicas e laboratoriais nos grupos LRA e controle no dia da admissão na UTI

Variável	LRA (N=52)	Controles (N=9)	p
Variáveis fisiológicas			
PVC máxima (cmH ₂ O)	14,0 (12,0 - 17,0)	9,5 (8,0 - 11,5)	0,024
Diurese (mL/24h)	450 (200 - 950)	1507 (910 - 2360)	0,013
PEEP(cmH ₂ O)	8,6 ± 3,65	5,3 ± 0,5	0,037
Variáveis Laboratoriais			
Cr (mg/dL)	1,18 (0,82 - 1,50)	0,74 (0,59 - 0,91)	0,024
BE arterial (mmol/L)	-8,3 (-10,5 - -3,8)	-3,9 (-6,5 - -0,5)	0,041
Na (mEq/L)	137,7 ± 4,5	141,0 ± 3,4	0,040
Albumina (g/dL)	2,4 (1,7 - 2,9)	3,1 (2,6 - 3,9)	0,016
Hb (g/dL)	9,9 (8,1 - 12,0)	12,4 (11,3 - 14,2)	0,025
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,29 (0,17 - 0,57)	0,89 (0,59 - 1,53)	0,010

4.2. Dia do diagnóstico da LRA (D1)

O período mediano compreendido entre as datas de internação na UTI e o diagnóstico de LRA foi de 1,0 (1,0 – 2,0) dia. Considerando o grupo caso, 15 pacientes (28,8%) apresentaram critérios diagnósticos para LRA nas primeiras 24 horas de internação na UTI.

A Tabela 3 apresenta os principais resultados da análise bivariada no D1.

Tabela 3 – Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle no dia do diagnóstico da LRA (D1)

Variável	LRA (N=52)	Controles (N=9)	p
Variáveis fisiológicas			
PAM mínima (mmHg)	68,9 ± 14,0	79,8 ± 20,6	0,050
FC máxima (bpm)	118 (102 – 133)	99 (79 - 118)	0,037
PVC máxima (cmH ₂ O)	17,0 (13,5 – 20,0)	11,5 (9,5 -14,5)	0,037
Diurese (mL/24h)	465 (245 - 900)	1305 (900 – 1470)	0,002
Balanço hídrico (mL/24h)	2328 (625 – 4326)	758 (-457 – 1638)	0,030
PEEP (cmH ₂ O)	9,5 ± 3,6	5,3 ± 0,5	0,028
Variáveis Laboratoriais			
Cr (mg/dL)	1,56 (1,05 – 2,25)	0,63 (0,59 – 0,76)	<0,001
Uréia (mg/dL)	74 ± 19	37,4 ± 11	0,009
pH arterial	7,29 ± 0,11	7,40 ± 0,09	0,013
Bicarbonato arterial (mEq/L)	18,8 ± 6,7	25,5 ± 8,1	0,014
BE arterial (mmol/L)	-8,8 (-10,3 - -3,5)	-0,1 (-3,6 - -4,2)	0,006
pvO ₂ (mmHg)	42,0 (37,1 – 49,6)	31,4 (30,0 – 39,6)	0,010
Ca i (mEq/L)	4,49 ± 0,62	4,96 ± 0,21	0,040
Albumina (g/dL)	2,4 (1,7 – 2,9)	2,9 (2,6 – 3,3)	0,016
BI (mg/dL)	0,28 (0,19 – 0,50)	0,74 (0,28 – 1,75)	0,001
Gli capilar máxima (mg/dL)	200 ± 75	145 ± 28	0,034
TP (%)	73 ± 19	94 ± 9	0,036
Escore prognóstico			
SOFA	9 (6 – 11)	4 (4 – 6)	0,015

4.2.1. Caracterização do grupo LRA

Dos 52 pacientes do grupo caso, 40 apresentaram LRA clínica (76,9%) e 12 (23,1%), cirúrgica. A etiologia da LRA foi séptica em 28 pacientes (53,8%), isquêmica em 8 (15,4%), e tóxica em 2 (3,8%) dos pacientes. Dos 14 pacientes com etiologia multifatorial, 12 (85,7%) apresentaram sepse como uma das etiologias associadas.

As frequências dos critérios de gravidade do sistema RIFLE no dia do diagnóstico da LRA e o RIFLE máximo apresentado pelos pacientes, durante sua internação hospitalar, são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Classificação do sistema RIFLE no dia do diagnóstico da LRA (D1) e nível máximo do RIFLE no grupo LRA

Critérios de gravidade	RIFLE D1	RIFLE Máximo
R	9/52 (17,3%)	2/52 (3,8%)
I	26/52 (50,0%)	23/52 (44,2%)
F	17/52 (32,7%)	27/52 (51,9%)

A frequência de TRR nos pacientes com LRA foi de 40,4%. Destes pacientes, 11 iniciaram o procedimento de substituição renal por acidose (52,4%), 7 por hipervolemia (33,3%), 2 por uremia (9,5%) e apenas 1 por hipercalemia (4,8%). O tempo mediano entre o diagnóstico da LRA e o início da TRR foi de 1,0 (0 -2,0) dia.

4.3. Segundo dia após diagnóstico da LRA (D3)

A análise bivariada dos principais resultados do segundo dia após o diagnóstico da LRA (D3) está apresentada na Tabela 5. Até este dia ocorreram 6 óbitos no grupo LRA (11,5%) e nenhum no grupo controle (p=0,283).

Os pacientes do grupo LRA tinham, neste dia, escore SOFA mediano de 7 (4 – 11). Não houve diferença estatística significativa quando comparado com os escores SOFA do grupo controle (p=0,147).

Tabela 5 – Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle dois dias após o diagnóstico da LRA (D3)

Variável	LRA (N=35)	Controles (N=9)	p
Variáveis clínicas			
PVC máxima (cmH ₂ O)	18,0 (15,0 – 21,5)	11,5 (9,5 -14,5)	0,040
FR máxima (ipm)	16 ± 5	22 ± 8	0,031
Diurese (mL/24h)	620 (330 – 1390)	1305 (900 - 1470)	0,023
PEEP (cmH ₂ O)	9,1 ± 3,1	5,3 ± 0,5	0,023
Variáveis Laboratoriais			
Cr (mg/dL)	1,84 (1,12 – 2,40)	0,63 (0,59 – 0,76)	<0,001
Uréia (mg/dL)	80,8 ± 33,9	37,4 ± 11	0,001
pvO ₂ (mmHg)	43,8 (37,4 – 48,5)	31,4 (30,0 – 39,6)	0,010
svO ₂ (%)	72,5 ± 9,4	64,0 ± 6,5	0,028
Ca i (mEq/L)	4,38 ± 0,66	4,96 ± 0,21	0,013
Albumina (g/dL)	2,4 (1,9 – 2,8)	2,9 (2,6 – 3,3)	0,002
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,27 (0,18 – 0,44)	0,48 (0,31 – 1,63)	0,010
Hb (g/dL)	8,4 (7,7 – 10,3)	11,0 (10,8 – 11,8)	0,004

4.4. Quarto dia após o diagnóstico de LRA (D5)

A comparação das principais variáveis fisiológicas e laboratoriais deste dia está contida na Tabela 6.

Tabela 6 – Variáveis clínicas e laboratoriais dos grupos LRA e controle quatro dias após o diagnóstico da LRA (D5)

Variável	LRA (N=29)	Controles (N=9)	p
Variáveis clínicas			
PEEP (cmH ₂ O)	8,2 ± 2,6	5,3 ± 0,5	0,044
Variáveis Laboratoriais			
Cr (mg/dL)	1,73 (1,27 – 2,95)	0,63 (0,59 – 0,76)	<0,001
pvO ₂ (mmHg)	42,4 (37,7 – 44,9)	31,4 (30,0 – 39,6)	0,012
Ca i (mEq/L)	4,36 ± 0,77	4,96 ± 0,21	0,028
Albumina (g/dL)	2,3 (2,0 – 2,8)	2,9 (2,6 – 3,3)	0,006
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,31 (0,20 – 0,50)	0,48 (0,31 – 1,63)	0,037
Hb (g/dL)	7,8 (7,1 – 9,3)	11,0 (10,8 – 11,8)	0,005

Neste dia, o SOFA do grupo LRA foi de 6,0 (2,5 – 9,0), permanecendo sem diferença significativa quando comparado ao do grupo controle (p=0,751).

Até o D5, houve 10 óbitos (19,2%) no grupo LRA e nenhum no grupo controle. Não houve diferença entre os grupos (p=0,150).

4.5. Marcadores de inflamação

Dos 3 dias analisados, o D1 apresentou o maior número de marcadores com diferença significativa entre os grupos: IL-6, TNF- α e sTNFR1. Os pacientes com LRA apresentaram níveis séricos significativamente superiores de IL-6 e TNF- α , sendo que o nível sérico de TNF- α permaneceu superior nestes pacientes ainda no D3.

Os níveis séricos do marcador inflamatório sTNFR1 eram inferiores nos pacientes do grupo LRA no D1 (p=0,035). A diferença entre as dosagens séricas deste marcador não permaneceu significativa nos demais

dias. Os níveis séricos dos marcadores inflamatórios IL-8 e leptina não apresentaram diferenças significativas entre os grupos em nenhum momento analisado.

Em relação aos critérios de gravidade do sistema RIFLE, observou-se um aumento nos níveis de IL-8, 215,83 (87,57 – 572,37) *versus* 50,38 (22,76 – 136,85) pg/mL, ($p=0,004$), e IL-10, 73,4 (10,13 – 129,15) *versus* 16,29 (1,36 – 44,52) pg/mL ($p=0,023$), nos pacientes com a classificação “F” no D1, em relação às demais classificações.

Quando considerado o SOFA categorizado para maior ou igual a 6 no D1, não foi observada diferença nos níveis dos marcadores no grupo caso. No grupo LRA, observou-se que os pacientes com SOFA igual ou superior a 6 apresentavam nível sérico aumentado dos seguintes marcadores: IL-8, 91,58 (68,49 – 181,36) *versus* 26,72 (22,84 – 82,90) pg/mL, $p=0,007$; IL-10, 29,14 (21,15 – 108,49) *versus* 2,43 (2,43 – 10,69) pg/mL, $p=0,005$; e PCR, 136 (84,40 – 164,50) *versus* 92 (35,2 – 115,0) mg/dL, $p=0,031$.

Quando avaliados os pacientes com e sem sepse no D1, não foi observada diferença nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios no grupo controle. Entretanto, quando analisados os pacientes do grupo LRA, observou-se aumento dos níveis de IL-8, 46,15 (16,16 – 61,54) *versus* 128,72 (39,63 – 265,33) pg/mL ($p=0,035$) e IL-10, 3,76 (1,17 – 14,25) *versus* 41,26 (2,49 – 115,10) pg/mL no grupo sepse.

A Tabela 7 mostra os resultados dos marcadores de inflamação, comparando os grupos LRA e controle. Nas Figuras 2 a 5, encontram-se as comparações entre citocinas do grupo LRA e controle.

Tabela 7 – Nível sérico de marcadores inflamatórios nos grupos LRA na admissão, D1, D3 e D5

Marcador inflamatório	LRA	N	Controles	N	p
PCR					
PCR Admissão (mg/dL)	118 (81 – 193)	50	85 (39 – 135)	9	0,159
PCR D1 (mg/dL)	128 (79 – 23)	52	109 (35 – 136)	9	0,100
PCR D3 (mg/dL)	120 (42 – 191)	38	109 (35 – 136)	9	0,012
PCR D5 (mg/dL)	81 (38 – 145)	32	109 (35 – 136)	9	0,028
IL-6					
IL-6 D1 (pg/dL)	61,68 (14,30 – 389,11)	52	13,21 (1,50 – 47,06)	9	0,032
IL-6 D3 (pg/dL)	35,63 (10,42 – 69,56)	35	13,21 (1,50 – 47,06)	9	0,145
IL-6 D5 (pg/dL)	19,08 (9,38 – 43,53)	30	13,21 (1,50 – 47,06)	9	0,540
IL-8					
IL-8 D1 (pg/dL)	103,12 (30,70 – 218,03)	52	45,39 (22,84 – 85,93)	9	0,250
IL-8 D3 (pg/dL)	64,10 (30,29 – 116,52)	35	45,39 (22,84 – 85,93)	9	0,399
IL-8 D5 (pg/dL)	58,15 (24,02 – 82,97)	30	45,39 (22,84 – 85,93)	9	0,962
IL-10					
IL-10 D1 (pg/dL)	22,37 (1,85 – 90,37)	52	10,60 (2,43 – 29,14)	9	0,603
IL-10 D3 (pg/dL)	7,96 (1,36 – 44,15)	35	10,60 (2,43 – 29,14)	9	0,609
IL-10 D5 (pg/dL)	7,95 (7,95 – 26,33)	30	10,60 (2,43 – 29,14)	9	0,814
TNF-α					
TNF-α D1 (pg/dL)	3,22 (0,57 – 15,9)	52	0,32 (0,32 – 0,34)	9	<0,001
TNF-α D3 (pg/dL)	4,64 (1,10 – 11,81)	35	0,32 (0,32 – 0,34)	9	0,020
TNF-α D5 (pg/dL)	2,25 (0,23 – 4,41)	30	0,32 (0,32 – 0,34)	9	0,702
sTNFR1					
sTNFR1 D1 (pg/dL)	554,48 (459,48 – 770,61)	52	768,82 (590,78 – 840,86)	9	0,035
sTNFR1 D3 (pg/dL)	755,20 (677,64 – 918,14)	35	768,82 (590,78 – 840,86)	9	0,866
sTNFR1 D5 (pg/dL)	746,08 (551,74 – 903,12)	30	768,82 (590,78 – 840,86)	9	0,741
Leptina					
Leptina D1 (pg/dL)	1776,36 (502,68– 4239,08)	52	812,63 (413,57– 4919,71)	9	0,839
Leptina D3 (pg/dL)	3661,50 (1042,72– 4144,25)	35	812,63 (413,57– 4919,71)	9	0,818
Leptina D5 (pg/dL)	2661,49 (727,22– 3545,61)	30	812,63 (413,57– 4919,71)	9	0,850

Figura 2. Comparação entre as dosagens de TNF – α dos grupos LRA e controle no D1

Figura 3. Comparação entre as dosagens de sTNFR1 dos grupos LRA e controle no D1

Figura 4. Comparação entre as dosagens de IL –6 dos grupos LRA e controle no D1

Figura 5. Comparação entre as dosagens de TNF – α dos grupos LRA e controle D3

4.6. Regressão logística

Com o intuito de avaliar a diferença dos níveis séricos de citocinas entre os grupos LRA e controle, e afastar possíveis interferentes clínicos de inflamação, foi construído um modelo de regressão logística.

As variáveis contínuas, candidatas ao modelo de regressão, foram categorizadas para cada dia analisado, Admissão, D1, D3 e D5, e os resultados são apresentados nas Tabelas 8, 10, 12 e 13.

Tabela 8 – Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle na admissão da UTI

Variável	LRA n/N (%)	Controles n/N (%)	p	OR	IC 95%
Idade ≥ 52 anos	37/52 (71,2%)	2/9 (22,2%)	0,005	4,93	1,19 – 22,36
Hb ≤ 11 g/dL	31/52 (59,6%)	1/9 (11,1%)	0,005	11,81	1,37 – 101,52
Na ≤ 139 mg/dL	33/52 (63,5%)	2/9 (22,2%)	0,020	6,08	1,14 – 32,3
BI ≤ 0,5 mg/dL	36/52 (69,2%)	2/9 (22,2%)	0,008	7,87	1,47 – 42,18

As variáveis que permaneceram no modelo logístico da admissão na UTI foram: idade maior que 52 anos, Hb menor que 11 g/dL, Na sérico menor que 139 mg/dL, bilirrubina indireta menor ou igual a 0,5 mg/dL e uso de drogas vasoativas.

O resultado da regressão logística deste dia está apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 – Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle na Admissão

Variável	Coeficiente	p	OR	IC 95%
Hb $\leq$ 11 g/dL	1,867	0,018	14,79	1,58 – 138,82
Idade $\geq$ 52 anos	2,694	0,028	6,47	1,28 – 34,12

-2 Log *likelihood*: 37,739**Tabela 10 – Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D1**

Variável	LRA n/N (%)	Controles n/N (%)	p	OR	IC 95%
SOFA $\geq$ 8	31/52 (59,6%)	2/9 (22,2%)	0,049	5,17	1,96 – 27,34
PAMmínima $\leq$ 78 mmHg	41/52 (78,8%)	4/9 (44,4%)	0,041	4,46	1,07 – 20,34
BE $<$ -3 mmol/L	40/52 (76,9%)	2/9 (22,2%)	0,003	10,00	1,78 – 56,15
BH $\geq$ 2000 mL/24h	32/52 (61,5%)	1/9 (11,1%)	0,003	12,8	1,49 – 110,17
PCR $\geq$ 200 mg/dL	16/52 (30,8%)	1/9 (11,1%)	0,043	1,25	1,08 – 1,44
IL-6 $\geq$ 55 pg/mL	28/52 (53,8%)	1/9 (11,1%)	0,018	9,33	1,09 – 80,06
sTNFR1 $\leq$ 710 pg/mL	36/52 (69,2%)	3/9 (33,3%)	0,038	4,5	1,02 – 20,29
TNF- α $\geq$ 0,5 pg/mL	51/52 (98,1%)	2/9 (22,2%)	$<0,001$	178,5	14,26 – 2234,34

No D1, foram incorporadas ao modelo de regressão logística as variáveis TNF- α maior que 0,5 pg/mL, BH maior que 2000 mL, sTNFR1 menor que 540 pg/mL e BE menor que -3 mmol/L, nível sérico IL-6 maior que 55 pg/mL e SOFA maior que 8.

O resultado da regressão deste dia é evidenciado na Tabela 11.

Tabela 11 – Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle no D1

Variável	Coeficiente	p	OR	IC 95%
TNF- α $\geq$ 0,5 pg/mL	5,185	$<0,001$	178,50	14,26 – 2234,34

-2 Log *likelihood*: 22,047

Tabela 12 - Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D3

Variável	LRA n/N (%)	Controles n/N (%)	p	OR	IC 95%
Albumina $\leq$ 3,3 g/dL	34/38 (89,5%)	5/9 (55,5%)	0,014	9,07	1,55 – 53,07
Hb $\leq$ 10,7 g/dL	32/38 (84,2%)	2/9 (2,2%)	<0,001	18,67	3,09 – 112,61
BI $\leq$ 0,8 mg/dL	34/38 (89,5%)	5/9 (55,5%)	0,014	9,07	1,55 – 53,07
TNF- α $\geq$ 0,6 pg/dL	27/35 (77,1%)	1/9 (11,1%)	<0,001	36,0	3,76 – 344,73

No D3, foram analisadas Hb inferior a 11 mg/dL, PEEP superior a 7 cmH₂O e TNF- α superior a 0,6 pg/mL. Neste dia, nenhuma variável foi retida no modelo de regressão.

Tabela 13 - Análise bivariada para variáveis categorizadas entre os grupos LRA e controle no D5

Variável	LRA n/N (%)	Controles n/N (%)	p	OR	IC 95%
SvO ₂ $\geq$ 70%	28/32 (87,5%)	3/9 (33,3%)	0,017	7,86	1,23 – 49,83
BI $\leq$ 0,8 mg/dL	28/32 (87,5%)	5/9 (55,5%)	0,011	11,2	1,61– 78,40
Hb $\leq$ 11 g/dL	27/32 (84,4%)	2/9 (22,2%)	<0,001	18,9	3,01 – 118,83

No D5, foram incorporadas ao modelo as variáveis nível sérico de albumina menor que 2,5 mg/dL, Hb menor que 11 g/dL e SvO₂ inferior a 70%. Resultados apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 – Modelo de regressão logística entre os grupos LRA e controle no D5

Variável	Coeficiente	p	OR	IC 95%
SvO ₂ ≥ 70%	2,061	0,001	7,86	1,24 – 49,83

-2 Log *likelihood*: 30,069

4.7. Análise de sobrevida no grupo LRA

Foi observada uma mortalidade de 61,5% nos pacientes com LRA internados em unidade de terapia intensiva. O período mediano entre o desenvolvimento de LRA e o óbito foi 8,5 (2,0 – 20,5) dias.

Não houve diferenças significativas entre os grupos sobreviventes e não-sobreviventes quanto a sexo, idade e raça. Dados apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Características demográficas e clínicas dos grupos sobreviventes e não-sobreviventes

Variável	Sobreviventes (N=20)	Não-sobreviventes (N=32)	P
Idade (anos)	58,0 ± 20,4	58,2 ± 18,4	0,980
Sexo (M:F)	7:13	17:15	0,202
Raça			0,885
Branca	13/20 (65,0%)	21/32 (65,6%)	
Parda	3/20 (15,0%)	31/32 (96,9%)	
Negra	3/20 (15,0%)	5/32 (15,6%)	
Amarela	1/20 (5,0%)	3/32 (9,4%)	
Creatinina basal (mg/dL)	0,96 (0,65 -1,04)	0,78 (0,60-0,98)	0,197
Diabete melito	7/20 (35,0%)	10/32 (31,3%)	0,779
HAS	15/20 (75,0%)	15/32 (46,9%)	0,046
Insuficiência cardíaca congestiva	4/20 (20,0%)	10/32 (31,3%)	0,374
Indicação da internação em UTI			0,451
Clínica	15/20 (75,0%)	24/32 (75,0%)	
Cirúrgica eletiva	3/20 (15,0%)	2/32 (6,3%)	
Cirúrgica de emergência	2/20 (10,0%)	6/32 (18,8%)	
Sepse	13/20 (65,0%)	27/32 (84,0%)	0,107
Uso de droga vasoativa	7/20 (35,0%)	29/32 (90,6%)	<0,001
Uso de ventilação mecânica	11/20 (55,0%)	28/32 (87,5%)	0,008
Uso de TRR	9/20 (45,0%)	17/32 (53,1%)	0,569
Tempo Hosp UTI (dias)	1,0 (0 – 4,5)	4,0 (1 -17,0)	0,023
Tempo UTI LRA (dias)	1,0 (0 – 2,0)	0,5 (0 – 2,0)	0,572
Tempo UTI (dias)	10,0 (5,5 – 25,5)	11,0 (3,0-18,0)	0,356
Tempo Hospitalização (dias)	34,5 (17,5 - 56,5)	24,0 (8,0-36,0)	0,055

O uso de drogas vasoativas e de ventilação mecânica foi significativamente maior no grupo não-sobreviventes. Também se observou neste grupo maior período entre a internação hospitalar e a transferência para UTI.

Na Tabela 16, observam-se as diferenças entre as variáveis laboratoriais e fisiológicas entre sobreviventes e não-sobreviventes. Nenhuma variável do D5 distinguiu estes grupos.

Tabela 16 – Variáveis fisiológicas e laboratoriais dos grupos sobreviventes e não-sobreviventes

Variável	Sobreviventes (N=20)	Não-sobreviventes (N=32)	P
Admissão			
SOFA	8,0 (5,0 – 9,5)	9,5 (6,0 – 11,0)	0,720
APACHE	20,5 (16,0 – 29,0)	26,0 (22,0 – 33,0)	0,660
PVC máxima (cmH ₂)	10,0 (10,0 – 11,0)	16,0 (13,5 – 19,0)	0,003
Uréia (mg/dL)	77,7 ± 24,3	54,3 ± 17,2	0,038
Albumina (mg/dL)	2,9 (2,0– 3,7)	2,5 (1,6 – 2,9)	0,190
Ca i (mg/dL)	4,78 ± 0,43	4,42 ± 0,62	0,320
D1			
SOFA	6,5 (4,5 – 9,5)	11,0 (7,0 -12,0)	0,008
BH mL/24h	415 (-47 – 3123)	1837 (404 – 3329)	0,118
SaO ₂ (%)	95,8 ± 3,2	93,4 ± 4,4	0,049
PCR (mg/dL)	88,25 (43,9 – 157,5)	145,5 (100,5 – 258,0)	0,052
IL-8 (pg/mL)	44,49 (20,31 – 138,0)	131,32 (100,5 – 352,57)	0,022
IL-10 (pg/mL)	13,21 (0,98 – 71,52)	36,92 (2,41 – 158,46)	0,100
sTNFR1 (pg/mL)	689,18 (554,48 – 818,43)	510,17 (443,94 – 684,39)	0,005
D3			
FC máxima (bpm)	108 (100 – 117)	125 (109 – 135)	0,004
IL-8 (pg/mL)	44,38 (25,12 – 72,26)	99,36 (46,79 – 167,95)	0,032

Os níveis séricos da citocina IL-8 eram significativamente superiores no grupo de não-sobreviventes, tanto no Dia 1 quanto no Dia 3 (p=0,022 e 0,032, respectivamente).

O marcador inflamatório sTNFR1 também apresentou níveis séricos significativamente diferentes entre os grupos. Observou-se, entretanto, que o grupo de não-sobreviventes apresentou nível sérico inferior ao dos sobreviventes ($p=0,005$).

A seguir, analisou-se o impacto das variáveis da admissão e do D1 na sobrevida dos pacientes com LRA.

O uso de drogas vasoativas e níveis séricos mais elevados de PCR, IL-8 e IL-10, relacionaram-se com menor sobrevida pela curva de Kaplan-Meier, conforme se observa nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17 – Avaliação da curva de sobrevida hospitalar em pacientes com LRA na Admissão

Variável	Sim	Não	p
Variáveis clínicas			
HAS	47 ± 6,9	16 ± 5,2	0,009
Sepse	35 ± 5,7	60 ± 1,0	0,050
Uso de droga vasoativa	24 ± 5,1	62 ± 6,7	0,003
Uso de ventilação mecânica	29 ± 7,0	66 ± 18,9	0,077
Variáveis Laboratoriais			
Uréia > 84 mg/dL	42,3 ± 6,6	64 ± 9,5	0,067
Albumina < 2,9 g/dL	25 ± 11,7	42 ± 8,1	0,068

Tabela 18 – Avaliação da curva de sobrevida hospitalar em pacientes com LRA no D1

Variável	Sim	Não	p
Variáveis Laboratoriais			
Acidose Hiperclorêmica	25 ± 11,7	42 ± 8,1	0,068
Albumina < 3,0 mg/dL	24 ± 5,1	62 ± 6,7	0,003
SaO ₂ < 94 mmHg	29 ± 7,0	66 ± 18,9	0,077
Marcadores de inflamação			
PCR ≥ 80 mg/dL	39 ± 6,7	56 ± 6,8	0,023
IL-8 ≥ 77 pg/mL	25 ± 11,4	42 ± 15,7	0,037
IL-10 ≥ 90 pg/mL	24 ± 9,2	39 ± 5,7	0,029
sTNFR1 ≤ 540 pg/mL	29 ± 6,7	66 ± 21,9	0,034

Níveis séricos menores de sTNFR1 também se relacionaram com menor sobrevida nestes pacientes.

Nas Figuras 6 e 7 encontram-se as curvas de sobrevida dos pacientes com LRA em relação aos níveis séricos de IL- 10 e sTNFR1 do D1.

Figura 6. Curva de sobrevida dos pacientes com LRA, em relação às dosagens de IL-10

Figura 7. Curva de sobrevida dos pacientes com LRA, em relação às dosagens de sTNFR1

Os resultados finais, com as variáveis retidas na regressão proporcional de Cox para cada dia, estão apresentados nas Tabelas 19 e 20.

Tabela 19 – Regressão logística proporcional de Cox, variáveis da Admissão

Variável	P	HR	IC 95%
HAS	0,006	0,36	0,17 – 0,74
Uso de droga vasoativa	0,005	5,66	1,702 – 18,85

-2 Log *likelihood*: 204,340

Tabela 20 – Regressão logística proporcional de Cox, variáveis do D1

Variável	p	HR	IC 95%
IL-10 $\geq$ 90 pg/mL	0,021	2,46	1,15 – 5,28
sTNFR1 $\leq$ 540 pg/mL	0,029	2,35	1,09 – 5,06
SaO ₂ < 94%	0,006	3,90	1,49 – 10,24
Acidose hiperclorêmica	0,010	3,38	1,33 – 8,58

-2 Log *likelihood*: 204,340

5. Discussão

5. Discussão

O desenvolvimento de LRA contribui significativamente para um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes [17,18]. As taxas de mortalidade em pacientes com LRA permanecem constantes, ao redor de 50% desde 1956. Quando considerados pacientes internados em UTI, estudo recente aponta para taxas ainda maiores, ao redor de 60% [16].

Na amostra em análise, a taxa de mortalidade nos pacientes que desenvolveram LRA foi superior àquela observada nos pacientes do grupo controle, 61,5% *versus* 11,1%, dados compatíveis com os da literatura.

Os escores prognósticos APACHE II e SOFA do dia da admissão na UTI não se relacionaram com o desenvolvimento de LRA ou mortalidade nestes pacientes, dado coerente com diversos estudos já publicados [84-86].

Observamos também, em nosso trabalho, que períodos maiores entre a data da internação hospitalar e a admissão na UTI estão relacionados com um aumento no risco para LRA e mortalidade. Este dado pode refletir atrasos na monitorização e suporte hemodinâmicos adequados, conferindo maior risco para desenvolvimento de disfunção de órgãos [87,88]. Além disso, este maior tempo pode refletir internações, em UTI, de LRA de desenvolvimento intra-hospitalar, comprovadamente mais graves e de pior prognóstico [89,90].

Outras diferenças encontradas, neste estudo, entre a população com LRA e os pacientes críticos sem acometimento deste órgão são compatíveis com dados da literatura. A idade média dos pacientes do grupo caso foi 58,1 $\pm$ 19,0 anos, enquanto a dos controles foi de 41,6 $\pm$ 17,4 anos ($p=0,018$).

Observamos que idade igual ou superior a 52 anos associou-se a maior risco de LRA nesta população, apresentando um OR de 4,93 (IC: 1,19 – 22,36).

Idade mais avançada também é relatada como fator de risco para desenvolvimento de LRA em pacientes críticos em diversos trabalhos [3,91,92]. Yegenaga *et al* mostraram que a idade elevava o risco de disfunção renal em paciente crítico com sepse [93]. Pacientes mais idosos apresentam diminuição da reserva funcional, resultando em maior vulnerabilidade a variações hemodinâmicas, insultos isquêmicos e agressão por agentes nefrotóxicos [94].

Vários estudos apresentam idade também como fator prognóstico em pacientes críticos com LRA [95,96]. Uchino *et al* associaram um OR para mortalidade de 1,02 (1,01 – 1,03) para cada incremento de 1 ano ($p < 0,001$) [91]. Entretanto, há estudos com resultados contrários, apontando para provável viés de investimento nestes pacientes mais idosos [97]. Em nosso estudo, idade não teve impacto na mortalidade dos pacientes críticos com lesão renal.

Dentre as comorbidades estudadas, HAS foi a única associada a maior risco para o desenvolvimento de LRA ($p = 0,010$). A presença de HAS pode levar ao desenvolvimento de alterações vasculares e comprometimento da auto-regulação renal, limitando a capacidade de recuperação funcional após insulto isquêmico e, assim, facilitar o desenvolvimento de LRA. Domanovits *et al* identificaram HAS como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de LRA após parada cardiorrespiratória [98].

Silva *et al.* publicaram um estudo de coorte observacional envolvendo 1383 pacientes críticos admitidos em 5 UTIs brasileiras. Dos pacientes incluídos neste estudo, 61,4% tiveram o diagnóstico de sepse, 35,6% de sepse grave e 30% de choque séptico [99]. Frequentemente, a LRA está associada a sepse em paciente crítico [24,40,91]. Estima-se que a prevalência de LRA aumente com a maior gravidade do quadro infeccioso, uma vez que trabalhos demonstram que disfunção renal ocorre em 23% dos pacientes com sepse grave e em 51% dos pacientes com choque séptico [46].

A frequência de sepse, em nossa população, foi elevada nos dois grupos estudados (76,9% dos casos e 66,7% dos controles) e não houve diferença em sua prevalência entre as duas populações estudadas. Mas, embora não tenha permanecido como preditor independente de menor sobrevida em pacientes com LRA após regressão proporcional de Cox, sepse foi um dos fatores de risco para menor sobrevida dentre estes pacientes, conforme dados da literatura.

Também o comprometimento hemodinâmico, evidenciado pela necessidade do uso de drogas vasoativas após a admissão na UTI, e frequentemente associado a quadros sépticos graves, foi fator de risco para LRA, OR de 7,9 (1,47 – 42,18), $p=0,007$. Recentemente, Liu *et al.* publicaram trabalho mostrando que em pacientes internados que mantiveram pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg, sem necessidade de vasopressor, pequenas variações negativas nos níveis pressóricos, em relação aos níveis basais, já eram preditores independentes para o desenvolvimento de LRA grave [100]. Uchino *et al.* demonstraram, em estudo multicêntrico e

multinacional, que choque séptico e choque cardiogênico eram fatores contribuidores para o desenvolvimento de disfunção renal em pacientes críticos [91]. Também, uso de drogas vasoativas, muitas vezes associado ao quadro séptico, configurou-se como preditor de menor sobrevida em pacientes com LRA, apresentando um HR=5,66 (IC: 1,7 – 18,8).

O comprometimento hemodinâmico, na sepse, também está associado à maior mortalidade em pacientes críticos. No trabalho de Silva *et al*, as taxas de mortalidade encontradas foram 33,9% para sepse, 46,9% para sepse grave e 52,2% para choque séptico [94].

Já na admissão, observamos que os pacientes que desenvolverão LRA durante a internação na UTI apresentam marcadores de maior gravidade, que se manterão nos dias subseqüentes, como necessidade de parâmetros ventilatórios mais elevados (maior PEEP) e aumento nos níveis da PVC. Estes dados podem refletir um estado de hipervolemia, associado com pior prognóstico em paciente crítico, como também uma consequência do próprio desenvolvimento da LRA, uma vez que 28,8% destes já apresentavam critérios diagnósticos para LRA neste dia [101].

Embora não se tenha encontrado diferença entre o grupo LRA e controle quanto a presença de acidose metabólica hiperclorêmica, sua presença foi preditora de menor sobrevida no grupo LRA. Não existem dados na literatura, até o presente, que relacionem acidose metabólica hiperclorêmica e sobrevida, em paciente crítico. Entretanto, diversos estudos sugerem que acidose hiperclorêmica seja desencadeante de resposta inflamatória [102].

Níveis mais baixos de albumina nos pacientes com LRA foram obtidos em todos os dias analisados, constituindo-se um fator associado a LRA e também para o óbito dentre estes pacientes. O nível sérico de albumina é determinado por fatores como volemia, nutrição e oscilações hormonais e se relaciona fortemente com marcadores inflamatórios, constituindo-se um marcador inflamatório negativo. A hipoalbuminemia é o principal preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica [103].

Diversos estudos relacionam hipoalbuminemia a pior prognóstico em pacientes com LRA, provavelmente por associação com processos metabólico e inflamatórios mais intensos [104,105].

Uma alteração que se observou mais tardiamente nos pacientes com LRA, D3 e D5, e que se manteve como fator de risco independente após aplicação de modelo de regressão logística, foi uma svO_2 mais elevada, acima de 70%, representando um OR de 7,86 (IC: 1,24 – 49,83) para LRA. Como não houve, em nenhum momento, diferença significativa nas pressões arteriais de oxigênio entre os dois grupos, essa elevação na svO_2 revela, provavelmente, uma menor taxa de extração de oxigênio, por alteração em seu consumo mitocondrial, que se relaciona a disfunção de órgão e maior gravidade do paciente. Apesar da escassez de trabalhos abordando este achado especificamente em pacientes com LRA, outros autores descrevem a relação entre disfunção mitocondrial e a gênese de SDMO em pacientes críticos [106].

Anemia em paciente crítico é multifatorial. Entre suas principais causas estão as múltiplas punções venosas a que os pacientes são submetidos,

depleção nutricional de fatores hematopoéticos, hemólise, perda pelo trato gastrointestinal e circuitos extra-corpóreos, e depressão da hematopoese relacionada a resposta inflamatória [107]. Desde o dia da admissão, nossos pacientes com LRA apresentaram níveis mais baixos de hemoglobina em comparação ao grupo controle, e a dosagem, neste dia, de Hb menor ou igual a 11 mg/dL relacionou-se a um risco maior de LRA, OR de 14,79 (IC: 1,58 – 138,82). Esta é uma situação descrita em literatura e que está, inclusive, ligada a pior prognóstico destes pacientes com LRA [108].

Já no dia do diagnóstico de LRA, a maior parte dos pacientes apresentava critérios mais graves de classificação, com uma frequência de 17,3% para R, 50,0% para I e 32,7% para F. Parte destes pacientes apresentou uma migração para critérios de pior gravidade. Assim, a distribuição final do RIFLE máximo observado foi de 3,8% para R, 44,2% de I e 51,9% de F.

Dados de literatura também apontam para frequências maiores de critérios mais graves de classificação de LRA. Hoste *et al* avaliaram a incidência de LRA, segundo o RIFLE, em UTI em um estudo de coorte com 5383 pacientes, dos quais cerca de dois terços desenvolveram LRA durante sua internação. Destes, 18,5% tiveram classificação máxima R, 39,7% I e 41,8% foram classificados como F.

A menor frequência do critério R, em nossa população, pode ser explicada pela transferência relativamente tardia para UTI, uma vez que o tempo de transferência se relacionou com o desenvolvimento e mortalidade na LRA, e também por um viés de seleção de pacientes, internados em

instituição universitária de complexidade terciária. Observamos que 40% dos nossos pacientes foram submetidos a terapia de reposição renal, iniciada em 1,0 (0 -2,0) dia após o diagnóstico da LRA.

Vários autores relacionam maior gravidade, pela classificação de RIFLE, com pior prognóstico dos pacientes. Uchino *et al* encontraram um aumento quase linear na mortalidade hospitalar dos pacientes classificados pelo RIFLE, com OR DE 2,5 para R, 5,4 para I e 10,1 para F [109].

Não encontramos essa relação em nossa população, muito provavelmente pelo pequeno número da amostra, associado a baixa frequência de pacientes com classificação R. Observamos que os pacientes com classificação “F” apresentavam perfil inflamatório diferente daqueles com classificações menos graves, com níveis séricos mais elevados de IL-8 e IL-10 ($p=0,004$ e $0,023$, respectivamente). Não existem dados na literatura, até o momento, relacionando inflamação com os critérios de gravidade de RIFLE.

O dia do diagnóstico da LRA foi o momento em que os pacientes com disfunção renal apresentaram maior alteração no perfil inflamatório, em relação aos controles. Neste dia, os níveis séricos de IL-6, TNF- α e sTNFR1 eram diferentes daqueles do grupo controle.

Em nossa população com LRA, os níveis de IL-6 estavam aumentados no D1 em relação ao grupo controle, 61,68 (14,30 – 389,11) e 13,21 (1,5 – 47,06), respectivamente ($p=0,032$). Este resultado é confirmado por dados da literatura. IL-6 é uma citocina pleiotrópica, que com propriedades principalmente pró inflamatórias [110]. É produzida em grandes

quantidades pelas células endoteliais em resposta a estímulos pró-inflamatórios, como TNF- α e hipoxemia, e também é uma resposta ao dano tecidual e falência orgânica, atuando através da ligação com seu receptor celular [110]. O *clearance* de IL-6 é, sobretudo, hepático e renal [111].

Elevações de IL-6 estão associadas à lesão renal aguda em modelos experimentais de NTA isquêmica [112]. Em série recente, observou-se que esta citocina promovia, simultaneamente, uma resposta inflamatória lesiva ao rim e o protegia de lesões posteriores [113].

Em humanos, Ahlstrom *et al.* registraram diferenças nos níveis séricos de IL-6 entre pacientes com SIRS, com e sem LRA, 2 e 3 dias após o desenvolvimento da SIRS. Chawla *et al.* e Liu *et al.* demonstraram que os níveis basais de IL-6 eram preditivos para LRA [67,110].

Os níveis séricos de IL-6 correlacionaram-se com mortalidade em diversos estudos [62,114]. Em trabalho de Pinsky *et al.*, observou-se que seus níveis séricos eram mais elevados em pacientes com choque séptico, quando comparados a pacientes com outras etiologias de choque. Entretanto, um pior prognóstico destes pacientes não se correlacionava com o pico do nível sérico atingido, mas sim com a persistência da sua elevação [42]. Simmons *et al.* descreveram maior mortalidade, em população com LRA com aumento nos níveis séricos de IL-6 [62]. Em nosso trabalho, não encontramos relação entre os níveis de IL-6 e óbito ou uma diminuição na sobrevida hospitalar dos pacientes com LRA.

Também os níveis séricos de TNF- α foram mais elevados na população com LRA, em relação ao grupo controle, tanto no D1 quanto no

D3, 3,22 (0,57 – 15,9) pg/mL *versus* 0,32 (0,32,0,34) pg/mL e 4,64 (1,10 – 11,81) pg/mL *versus* 0,32 (0,57 – 15,9) (p=0,020) pg/mL, respectivamente.

TNF- α é uma potente citocina pró-inflamatória que, em concentrações elevadas, apresenta efeitos sistêmicos que contribuem para a SDMO na SIRS e sepse [61,115]. Os principais efeitos clínicos descritos são febre, hipoglicemia, diminuição da contratilidade cardíaca, perda do tônus das células musculares lisas vasculares, aumento da permeabilidade vascular, trombose microvascular e ativação de leucócitos e macrófagos com conseqüente liberação de radicais livres e outros mediadores inflamatórios [116-118].

Os resultados de trabalhos com dosagens de TNF- α são controversos [42,61,62]. Pinsky *et al.* descreveram relação entre mortalidade em pacientes sépticos e manutenção de níveis séricos elevados de TNF- α [42]. Iglesias *et al* não encontraram relação entre os níveis séricos de TNF- α e o desenvolvimento de LRA ou aumento da mortalidade nestes pacientes [61].

Em nosso estudo, níveis séricos elevados de TNF- α foi fator associado a LRA, mas não se relacionou com menor sobrevida destes pacientes.

A ação sistêmica do TNF- α ocorre através de sua ligação com receptores específicos. Foram caracterizados 2 receptores diferentes, do tipo 1 (também denominado p55) e do tipo 2 (também denominado p75), expressos pela maioria das células e tecidos [119,120].

Geralmente, a maioria dos efeitos citotóxicos, apoptóticos e pró-inflamatórios do TNF- α são desencadeados através de sua ligação com o

receptor do tipo 1. Os efeitos proliferativos e anti-apoptóticos são desencadeados pela ligação com o receptor do tipo 2 [121-124].

Os domínios extracelulares de ambos receptores podem ser solubilizados para a circulação sistêmica após ligação com o TNF- α , mantendo a capacidade de ligação e afinidade comparáveis àqueles das membranas celulares [66].

Assim, estes receptores podem atuar tanto como reservatórios do TNF- α na circulação sistêmica, onde formam complexos com capacidade de dissociação, aumentando a meia-vida da citocina efetora, como também podem competir com a ligação do TNF- α com os receptores das membranas celulares, atuando como inibidores da atividade desta citocina nos tecidos [61,66].

Diversos trabalhos correlacionam o aumento nos níveis séricos dos receptores solúveis do TNF- α com o desenvolvimento da SDMO em pacientes críticos e aumento da mortalidade de pacientes queimados e naqueles submetidos à cirurgia para correção de aneurisma da aorta abdominal [125,126].

Alguns trabalhos sugerem que o aumento no nível sérico destes receptores solúveis possa ser resultado apenas da diminuição do *clearance* renal [127,128]. Iglesias *et al.* encontraram níveis aumentados do sTNFR1 em pacientes com LRA. Os níveis séricos deste receptor foi preditor tanto de LRA quanto de mortalidade [61]. Estes resultados também foram compatíveis com os achados de Liu *et al.* em pacientes críticos com lesão pulmonar aguda que desenvolveram LRA [67]. Nestes trabalhos não houve aumento nos níveis séricos do TNF- α em relação aos grupos controles.

Em nosso trabalho, encontramos, no D1, diferenças nos níveis séricos do sTNFR1 entre os pacientes com LRA em relação aos do grupo controle, 554,48 (459,48 – 770,61) pg/mL *versus* 768,82 (590,78 – 840,86) pg/mL. sTNFR1 foi preditor de menor sobrevida no grupo LRA 689,18 (554,48 – 818,43) pg/mL nos sobreviventes *versus* 510,17 (443,94 – 684,39) pg/mL nos não-sobreviventes.

Ao contrário do observado na literatura, nossos pacientes com LRA apresentavam uma redução significativa da dosagem deste receptor quando comparado ao grupo controle. O mesmo ocorrendo entre os pacientes com LRA que não sobreviveram. Tal achado pode apontar para um maior aumento na resposta pró-inflamatória de nossos pacientes, uma vez que também encontramos uma elevação no nível sérico do TNF- α , ou interferência negativa desta ligação com esta citocina no método para detecção do receptor. Entretanto, a despeito dos níveis séricos do TNF- α não se relacionarem com menor sobrevida em nossos pacientes com LRA, a redução dos níveis séricos do sTNFR1 permaneceu como preditor independente de menor sobrevida após análise de regressão proporcional de Cox, mantendo seu valor prognóstico em nossa população.

Níveis séricos aumentados de IL-10, maiores ou iguais a 90 pg/mL, também foram preditores de menor sobrevida hospitalar dentre nossos pacientes com LRA.

IL-10 é uma das mais importantes citocinas com ação antiinflamatória encontradas na resposta imunológica humana. Atua inibindo a síntese de monocitária e macrofágica de potentes citocinas pró-inflamatórias, como IL-2

e IFN- γ . Também atenua a expressão de receptores da superfície do TNF- α e promove a liberação destes para a circulação sistêmica [129].

Diversos trabalhos mostraram pior prognóstico em pacientes sépticos com elevação nos níveis séricos de IL-10 [62]. Observamos aumento nos níveis séricos desta citocina em nossos pacientes com LRA sépticos, naqueles com pior classificação de gravidade pelo RIFLE e maior SOFA no D1.

Simmons *et al.* descreveram aumento da mortalidade em pacientes com LRA que apresentaram nível sérico aumentado desta citocina, resultado compatível com nosso achado, em que IL-10 mostrou-se preditora de menor sobrevida após regressão proporcional de Cox [62].

Embora tenhamos encontrado diferença menor sobrevida em pacientes com LRA com níveis séricos mais elevados de IL-8, este achado não permaneceu como preditor de sobrevida após análise de regressão proporcional de Cox. Assim como IL-10, níveis séricos mais elevados de IL-8 foram marcadores de sepse, maior disfunção de órgão, ditada por um SOFA mais elevado no D1, e maior gravidade da LRA, de acordo com o sistema RIFLE de classificação. Não encontramos diferenças nos níveis séricos desta citocina entre os pacientes com e sem LRA.

IL-8 é uma quimiocina e também tem ação pró-inflamatória, com liberação mais tardia na resposta imunológica, o que poderia justificar um resultado negativo na diferença dos níveis séricos entre LRA e controle nas primeiras horas do diagnóstico de LRA [62]. Entretanto, também não encontramos elevação em seus níveis nas datas subsequentes (D3 e D5)

Simmons *et al.* descrevem aumento no nível sérico desta citocina em relação à população de indivíduos saudáveis ou com insuficiência renal crônica dialítica. Em seu estudo, maior nível sérico de IL-8 foi preditor de mortalidade [62].

A leptina tem papel na modulação da resposta inflamatória. Sua síntese é estimulada pela presença de infecção e de outras citocinas, como TNF- α , e IL-1. Diversos trabalhos mostram relação entre os níveis séricos de leptina e outros mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6, IL-10, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e proteína C reativa [71,74,75,130].

Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentam elevação nos níveis plasmáticos de leptina. Entretanto, a mortalidade é maior naqueles que apresentam um menor aumento desses níveis [73,76]. Pacientes com disfunção renal apresentam nível plasmático de leptina elevado [74,78,131].

Wang *et al.* demonstraram, em estudo experimental, que animais não produtores de leptina apresentavam maior susceptibilidade para o desenvolvimento de LRA na sepse [77].

Em nosso trabalho, não encontramos relação entre os níveis séricos de leptina e o desenvolvimento de LRA. Leptina também não foi marcador de sobrevida em pacientes com LRA.

A PCR é uma proteína de fase aguda, cuja síntese hepática é estimulada por diversas citocinas, dentre elas IL-6 e TNF- α . Sua síntese é estimulada dentro de horas após insultos inflamatórios ou infecciosos [132].

Diversos estudos demonstram aumento de seus níveis séricos na sepse [133-135]. Alguns trabalhos sugerem que a PCR seja marcadora de disfunção orgânica. Pinilla *et al.* demonstraram forte correlação entre a razão de PCR e prealbumina e a gravidade da disfunção orgânica em pacientes críticos [136].

Lobo *et al.* mostraram que os níveis séricos elevados de PCR na admissão de pacientes em UTI correlacionaram-se com aumento do risco para disfunção orgânica e óbito. Quando seus níveis séricos permaneceram persistentemente elevados, houve associação com pior prognóstico dos pacientes [63]. Em nosso trabalho, não encontramos relação entre os níveis séricos da PCR e o desenvolvimento de LRA, nem com menor sobrevida da população que desenvolveu disfunção renal.

6. Sumário e Conclusões

6. Sumário e Conclusões

- Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA nos pacientes internados nas UTIs analisadas foram:
 - Idade mais elevada, acima de 52 anos;
 - HAS;
 - Maior período entre a internação hospitalar e a admissão na UTI;
 - Uso de droga vasoativa
- Outros fatores clínicos relacionados à LRA em UTI foram:
 - Necessidade de parâmetros ventilatórios mais elevados;
 - PVC mais elevada, podendo refletir um estado hipervolêmico;
 - Hipoalbuminemia;
 - Anemia;
 - svO_2 mais elevada, provavelmente refletindo menores taxas de extração tecidual de oxigênio e, assim, disfunção orgânica
- Sepses, em nossa população, não foi fator de risco para LRA ou óbito.
- Citocinas marcadoras de lesão renal aguda:
 - Níveis mais elevados de IL-6, no D1, e de TNF- α , no D1 e D3. Níveis séricos de TNF- α iguais ou superiores a 0,5 pg/mL no D1 associavam-se independentemente a LRA;
 - Níveis séricos mais baixos de sTNFR1, no D1.
- O perfil de citocinas nos pacientes com LRA sugere um aumento da resposta imunológica pró-inflamatória, já no dia do diagnóstico da LRA.

- Os pacientes com LRA internados nas UTIs analisadas apresentam maior mortalidade que os que não desenvolvem disfunção renal;
- Fatores de risco associados a óbito na população com LRA:
 - Necessidade de droga vasoativa;
 - Necessidade de ventilação invasiva;
 - Maior período entre a internação hospitalar e a admissão na UTI;
- Fatores associados a menor sobrevida entre os pacientes com LRA:
 - Sepses;
 - Necessidade de drogas vasoativas;
 - Hipoalbuminemia;
 - Acidose hiperclorêmica.
- Marcadores inflamatórios associados a menor sobrevida em pacientes com LRA:
 - PCR, dosagens acima de 80 mg/dL no D1;
 - IL-8, dosagens acima de 77 pg/mL no D1;
 - IL-10, dosagens acima de 90 pg/mL no D1, mantendo-se como preditor independente de menor sobrevida hospitalar nestes pacientes;
 - sTNFR1, dosagens inferiores a 540 pg/mL, mantendo-se como preditor independente de menor sobrevida hospitalar nestes pacientes;

- O perfil de citocinas preditoras de sobrevida em pacientes com LRA sugere envolvimento da resposta imunológica anti-inflamatória na menor sobrevida destes pacientes.

7. Anexos

Anexo I: Ficha de captação e acompanhamento clínico

Nome: _____ RGHC: _____
Data Nasc: ____/____/____ Sexo: ☐ M ☐ F Cor: ☐ B ☐ N ☐ A ☐ P ☐ Outros
Data Int. Hosp.: ____/____/____ Data Int. UTI: ____/____/____ Data IRA: ____/____/____
Altura: _____ cm Peso estimado: _____ Kg
Origem: ☐ PS ☐ Enf ☐ CC ☐ Transferência Destino: ☐ Óbito ☐ Enf ☐ Transf. ☐ Outros
Local: ☐ UTI CM ☐ UTI PS ☐ UTI Pneumo ☐ UTI Nefro
IRA: ____/____/____ Cr. Base: _____ Rec.IRA: ____/____/____ Cr.Rec.: _____
Alta UTI: ____/____/____ Cr. Alta: _____ Alta hosp: ____/____/____ Cr. Alta: _____

Antecedentes:

☐ HAS ☐ DM ☐ IRC ☐ Hepatopatia ☐ DPOC ☐ ICC ☐ ICO ☐ AVC ☐ HIV ☐ Arteriopatia
periférica ☐ Neo hematológica ☐ Neo outras _____ ☐ Imunodeficiência
☐ Tx M.O. ☐ Tx hepático ☐ Tx cardíaco

Internação:

☐ Cir. eletiva (☐ Urol ☐ TGI ☐ Vasc ☐ Outras)
☐ Cir. emergência (☐ Urol ☐ TGI ☐ Vasc ☐ Trauma ☐ Outras)
☐ Clínica (☐ Infecção ☐ CV ☐ Respiratória ☐ Outras)

Classificação IRA:

Dx: ☐ 1/R ☐ 2/I ☐ 3/F
Recuperação: ☐ Total ☐ Parcial ☐ Nenhuma

Tipo IRA:

☐ Cirúrgica ☐ Médica

Etiologia:

☐ Pré-renal ☐ NTA séptica ☐ NTA nefrotóxica ☐ NTA isquêmica ☐ GN ☐ NIA ☐ Vascular
☐ Hepatorrenal ☐ Outras _____

Hipotensão 48h pré-IRA: ☐ N ☐ S Data: ____/____/____

DVA pré-IRA: ☐ N ☐ Nora ☐ Dobuta ☐ Dopa ☐ Nitropr ☐ Nitrogl ☐ Terlipr ☐ Milr ☐ Out
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____ Interrupção: ☐ N ☐ S

Hipotensão pós-IRA: ☐ N ☐ S Data: ____/____/____
DVA pós-IRA: ☐ N ☐ Nora ☐ Dobuta ☐ Dopa ☐ Nitropr ☐ Nitrogl ☐ Terlipr ☐ Milr ☐ Out
Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____ Interrupção: ☐ N ☐ S

Droga Nefrotóxica pré-IRA (1 sem): Data início: ____/____/____ Data fim: ____/____/____

☐ N ☐ Vanco ☐ Aminogl ☐ Polimixina B/D ☐ Anfo ☐ Cispl ☐ Outras _____
Interrupção: ☐ N ☐ S

Droga Nefrotóxica pós-IRA: Data início: ____/____/____ Data fim: ____/____/____

☐ N ☐ Vanco ☐ Aminogl ☐ Polimixina B/D ☐ Anfo ☐ Cispl ☐ Outras _____
Interrupção: ☐ N ☐ S

Diurético pré-IRA (1sem): Data: ____/____/____ Diário: ☐ N ☐ S

☐ N ☐ Alça ☐ Tiazídico ☐ Espironolactona ☐ Osmótico Qual: _____ Dose/dia: _____

Diurético pós-IRA: Data: ____/____/____ Diário: ☐ N ☐ S

☐ N ☐ Alça ☐ Tiazídico ☐ Espironolactona ☐ Osmótico Qual: _____ Dose/dia: _____

Contraste 72h pré-IRA: ☐ N ☐ S Data: ____/____/____ Preparo: ☐ N ☐ Bic ☐ Nac ☐ Hid

Contraste pós-IRA: ☐ N ☐ S Data: ____/____/____ Preparo: ☐ N ☐ Bic ☐ Nac ☐ Hid

[illegible]

[illegible]

Anexo I: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
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 (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : " Marcadores de inflamação em paciente crítico com Insuficiência Renal Aguda: correlação com mortalidade e evolução da função renal"
PESQUISADOR: Amanda Francisco Martins
CARGO/FUNÇÃO: médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .97337
UNIDADE DO HCFMUSP: Nefrologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO	?	RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	?
RISCO BAIXO	?	RISCO MAIOR	?		
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3,0 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

O desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda confere maior gravidade ao paciente. Existem poucos estudos com pacientes com insuficiência renal aguda que possibilitem conclusões sobre o que acontece com este paciente e, assim, possibilitem o desenvolvimento de novos tratamentos mais eficazes.

O objetivo deste estudo é avaliar o papel que a inflamação tem na evolução dos pacientes com insuficiência renal aguda. Com isso, pretende-se entender melhor o que acontece no paciente. Os resultados obtidos neste estudo poderão ser utilizados em outros estudos com o intuito de desenvolver técnicas mais eficazes para seu tratamento.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão experimentais

Serão coletadas 3 amostras de 10 mL de sangue e de urina, em dias diferentes, para que se possa analisar a presença e quantidade de marcadores inflamatórios. A coleta se dará, preferencialmente, através de cateteres já implantados no paciente, segundo técnica padronizada. Quando não houver cateter implantado, será feita punção venosa simples para coleta da amostra de sangue, após autorização do paciente ou familiar.

3. desconfortos e riscos esperados

Quando o sangue for coletado através de cateter, não haverá desconforto adicional para o paciente. Quando for realizada punção venosa simples, poderá ocorrer dor local no momento da punção e posterior formação de hematoma local.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Não há.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há. O trabalho se baseia em observação do paciente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Os pacientes incluídos no estudo não serão submetidos a procedimentos específicos para o estudo, puramente observacional. Dúvidas serão esclarecidas pelo pesquisador sempre que o paciente e/ou responsável manifestar interesse, durante seu período de acompanhamento.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O paciente e/ou responsável poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, após manifestar interesse ao pesquisador responsável, o que não interferirá no seu acompanhamento médico.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

As informações obtidas durante o acompanhamento serão armazenadas em um banco de dados informatizado, juntamente com as de outros pacientes, e utilizadas sem que sejam revelados dados pessoais do paciente. Somente pesquisadores da área terão acesso ao banco de dados.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa

Tratando-se de uma pesquisa observacional, não há riscos de danos decorrentes da pesquisa.

V - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2005.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8. Referências

8. Referências

- [1] Bellomo, R., Kellum, J. A. e Ronco, C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.*, v. 30, n. 1, p. 33-37, 2004.
- [2] Silvester, W., Bellomo, R. e Cole, L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.*, v. 29, n. 10, p. 1910-1915, 2001.
- [3] Nash, K., Hafeez, A. e Hou, S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am.J.Kidney Dis.*, v. 39, n. 5, p. 930-936, 2002.
- [4] de Mendonca A. et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.*, v. 26, n. 7, p. 915-921, 2000.
- [5] liano, F. and Pascual, J. (1996). Epidemiology of acute renal failure: a prospective multicenter, community-based study. *Kidney Int.* 50, 811-818.
- [6] Parker, R. A. et al. Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am.J.Kidney Dis.*, v. 32, n. 3, p. 432-443, 1998.
- [7] Mehta, R. L. e Chertow, G. M. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 14, n. 8, p. 2178-2187, 2003.
- [8] Hoste, E. A. et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 14, n. 4, p. 1022-1030, 2003.
- [9] Wan, L., Bellomo, R., Di Giantomasso, D., and Ronco, C. (2003). The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr.Opin.Crit Care* , 496-502.
- [10] Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, v. 294, n. 7, p. 813-818, 17-8-2005.
- [11] Palevsky, P. M. (2006). Epidemiology of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 1, 6-7.

- [12] Lameire, N., Van, Biesen W. e 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.*, v. 17, n. 4, p. 923-925, 2006.
- [13] Liangos, O. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 1, n. 1, p. 43-51, 2006.
- [14] Waikar, S. S. et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 17, n. 4, p. 1143-1150, 2006.
- [15] Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., and et al. (2006). Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J.Am.Soc.Nephrol.* 17, 1135-1142.
- [16] Ympa, Y. P. et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am.J.Med.*, v. 118, n. 8, p. 827-832, 2005.
- [17] Levy, H. M., Viscoli, C. M, and Horwitz, R. I. (1996). The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. 1489-1984.
- [18] Chertow, G. M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 16, n. 11, p. 3365-3370, 2005.
- [19] Clermont, G. et al. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int.*, v. 62, n. 3, p. 986-996, 2002.
- [20] Bellomo, R., Kellum, J. e Ronco, C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med.*, v. 27, n. 11, p. 1685-1688, 2001.
- [21] Bellomo, R. et al. 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*, v. 8, n. 4, p. R204-R212, 2004.
- [22] Bellomo, R., Kellum, J. A. e Ronco, C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med.*, v. 33, n. 3, p. 409-413, 2007.

- [23] Mehta, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, v. 11, n. 2, p. R312007.
- [24] Hoste, E. A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, v. 10, n. 3, p. R732006.
- [25] Himmelfarb, J. e Ikizler, T. A. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int.*, v. 71, n. 10, p. 971-976, 2007.
- [26] Bagshaw, S. M., George, C. e Bellomo, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol.Dial.Transplant.*, v. 23, n. 5, p. 1569-1574, 2008.
- [27] Bellomo, R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin.*, v. 21, n. 2, p. 223-237, 2005.
- [28] Murray, P. T., Le Gall, J. R., Miranda, D. R., Pinsky, M. R., and Tetta, C. (2002). Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr.Opin.Crit Care* 8, 519-525.
- [29] Siegel, N. J. e Shah, S. V. Acute renal failure: directions for the next decade. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 14, n. 8, p. 2176-2177, 2003.
- [30] Bonventre, J. V. e Weinberg, J. M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 14, n. 8, p. 2199-2210, 2003.
- [31] Parikh, C. R. et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am.J Kidney Dis.*, v. 43, n. 3, p. 405-414, 2004.
- [32] Parikh, C. R. e Devarajan, P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med*, v. 36, n. 4 Suppl, p. S159-S165, 2008.
- [33] Thadhani, R., Pascual, M. e Bonventre, J. V. Acute renal failure. *N.Engl.J Med*, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 30-5-1996.
- [34] Groeneveld, A. B. J. (1994). Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 9 [Suppl. 4], 47-51.
- [35] Barriere, S. L. e Lowry, S. F. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med.*, v. 23, n. 2, p. 376-393, 1995.

- [36] Bone, R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann.Intern.Med.*, v. 125, n. 8, p. 680-687, 15-10-1996.
- [37] Tran, D. D. et al. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, v. 18, n. 5, p. 474-479, 1990.
- [38] Ferreira, F. L. et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, v. 286, n. 14, p. 1754-1758, 10-10-2001.
- [39] Singh, S. e Evans, T. W. Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med.*, v. 32, n. 3, p. 349-360, 2006.
- [40] Angus, D. C. e Wax, R. S. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.*, v. 29, n. 7 Suppl, p. S109-S116, 2001.
- [41] Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.*, v. 24, n. 1, p. 163-172, 1996.
- [42] Pinsky, M. R. et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, v. 103, n. 2, p. 565-575, 1993.
- [43] Reinhart, K., Meisner, M. e Brunkhorst, F. M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.*, v. 22, n. 3, p. 503-50x, 2006.
- [44] Rangel-Frausto, M. S. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, v. 273, n. 2, p. 117-123, 11-1-1995.
- [45] Marshall, J. C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.*, v. 29, n. 7 Suppl, p. S99-106, 2001.
- [46] Schrier, R. W. e Wang, W. Acute renal failure and sepsis. *N.Engl.J.Med.*, v. 351, n. 2, p. 159-169, 8-7-2004.
- [47] Klenzak, J. e Himmelfarb, J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin.*, v. 21, n. 2, p. 211-222, 2005.

- [48] Wan, L., Bellomo, R., Di Giantomasso, D., and Ronco, C. (2003). The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr.Opin.Crit Care* 9, 496-502.
- [49] Schor, N. (2002). Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int.* 61, 764-776.
- [50] Lagenberg, C., Wan, L., Egi, M., and May, CN. (2002). Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int.* 69, 1996-2002.
- [51] Bonventre, J. V. e Zuk, A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.*, v. 66, n. 2, p. 480-485, 2004.
- [52] Thurman, J. M. et al. Acute tubular necrosis is characterized by activation of the alternative pathway of complement. *Kidney Int.*, v. 67, n. 2, p. 524-530, 2005.
- [53] Ysebaert, D. K. et al. T cells as mediators in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.*, v. 66, n. 2, p. 491-496, 2004.
- [54] Molitoris, B. A. e Sutton, T. A. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int.*, v. 66, n. 2, p. 496-499, 2004.
- [55] Singbartl, K. and Ley, K. (2004). Leukocyte recruitment and renal failure. *J Mol Med* 82, 91-101.
- [56] Friedewald, J. J. e Rabb, H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, v. 66, n. 2, p. 486-491, 2004.
- [57] Luster, A. D. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N.Engl.J Med*, v. 338, n. 7, p. 436-445, 12-2-1998.
- [58] Cunningham, P. N., Dyanov, H. M., and Park, P. et al. (2002). Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *The Journal of Immunology* 168, 5817-5823.
- [59] Marshall, J. C. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.*, v. 31, n. 5, p. 1560-1567, 2003.

- [60] Mariano, F. et al. Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Nephrol.Dial.Transplant.*, v. 14, n. 5, p. 1150-1157, 1999.
- [61] Iglesias, J., Marik, P. E. e Levine, J. S. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor-alpha as predictive factors for ARF in patients with septic shock. *Am.J.Kidney Dis.*, v. 41, n. 1, p. 62-75, 2003.
- [62] Simmons, E. M. et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int.*, v. 65, n. 4, p. 1357-1365, 2004.
- [63] Lobo, S. M. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, v. 123, n. 6, p. 2043-2049, 2003.
- [64] Ho, K. M. et al. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, v. 34, n. 3, p. 481-487, 2008.
- [65] Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines. *Chest*, v. 118, n. 2, p. 503-508, 2000.
- [66] Opal, S. M. e DePalo, V. A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, v. 117, n. 4, p. 1162-1172, 2000.
- [67] Liu, K. D. et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.*, v. 35, n. 12, p. 2755-2761, 2007.
- [68] Chawla, L. S. et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 2, n. 1, p. 22-30, 2007.
- [69] Dimopoulou, I., Orfanos, S., and Livaditi, O. et al. (200). Plasma pro and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine* 41[3], 263-267.
- [70] Ronco, C. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif.Organs*, v. 27, n. 9, p. 792-801, 2003.
- [71] Ahima, R. S. e Flier, J. S. Leptin. *Annu.Rev.Physiol*, v. 62, p. 413-437, 2000.

- [72] Haynes, W. G. et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*, v. 30, n. 3 Pt 2, p. 619-623, 1997.
- [73] Landman, R. E. et al. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, v. 88, n. 3, p. 1285-1291, 2003.
- [74] Maruna, P. et al. Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI. *Physiol Res.*, v. 50, n. 6, p. 589-594, 2001.
- [75] Ottonello, L. et al. Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 15, n. 9, p. 2366-2372, 2004.
- [76] Faggioni, R. et al. Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxic shock. *Am.J.Pathol.*, v. 156, n. 5, p. 1781-1787, 2000.
- [77] Wang, W. et al. Role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 15, n. 3, p. 645-649, 2004.
- [78] Ficek, R. et al. Plasma leptin concentration in patients with acute renal failure. *Clin.Nephrol.*, v. 62, n. 2, p. 84-91, 2004.
- [79] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N.Engl.J Med*, v. 342, n. 18, p. 1301-1308, 4-5-2000.
- [80] Teasdale, G. e Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, v. 2, n. 7872, p. 81-84, 13-7-1974.
- [81] Levy, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.*, v. 31, n. 4, p. 1250-1256, 2003.
- [82] Knaus, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.*, v. 13, n. 10, p. 818-829, 1985.
- [83] Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., and et.al. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22, 707-710.
- [84] Uchino, S. et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med*, v. 33, n. 9, p. 1961-1967, 2005.

- [85] Douma, C. E. et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am.Soc.Nephrol.*, v. 8, n. 1, p. 111-117, 1997.
- [86] Chertow, G. M. et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int.*, v. 70, n. 6, p. 1120-1126, 2006.
- [87] Nguyen, H. B. et al. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad.Emerg.Med*, v. 7, n. 12, p. 1354-1361, 2000.
- [88] Rivers, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N.Engl.J Med*, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 8-11-2001.
- [89] Brivet, F. G. et al. 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*, v. 24, n. 2, p. 192-198, 1996.
- [90] Guerin, C. et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am.J Respir.Crit Care Med*, v. 161, n. 3 Pt 1, p. 872-879, 2000.
- [91] Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, v. 294, n. 7, p. 813-818, 17-8-2005.
- [92] Mehta, R. L. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.*, v. 66, n. 4, p. 1613-1621, 2004.
- [93] Yegenaga, I. et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am.J.Kidney Dis.*, v. 43, n. 5, p. 817-824, 2004.
- [94] Pascual, J., liano, F. e Ortuno, J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am.Soc.Nephrol.*, v. 6, n. 2, p. 144-153, 1995.
- [95] Campion, E. W. et al. Medical intensive care for the elderly. A study of current use, costs, and outcomes. *JAMA*, v. 246, n. 18, p. 2052-2056, 6-11-1981.

- [96] Nicolas, F. et al. Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units. *Intensive Care Med*, v. 13, n. 1, p. 9-13, 1987.
- [97] Romao Jr., J. E., Haiashi, A. R. M, Vidonho Jr.A.F., and et al. (2000). Causas e prognóstico da insuficiência renal aguda hospitalar em pacientes idosos. *Rev.Ass.Med.Brasil* 46[3], 212-217.
- [98] Domanovits, H. et al. Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*, v. 27, n. 7, p. 1194-1199, 2001.
- [99] Silva, E., Pedro, M. A., Sogayar, A. C., and et al. (2004). Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care Med* 8, 251-260.
- [100] Liu, Y. L. et al. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 3-9-2008.
- [101] Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., and et al. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N.Engl.J Med* 354, 2564-2575.
- [102] Kellum, J. A., Song, M. e Almasri, E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*, v. 130, n. 4, p. 962-967, 2006.
- [103] Chertow, G. M. et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, v. 57, n. 3, p. 1176-1181, 2000.
- [104] Chertow, G. M. et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch.Intern.Med*, v. 155, n. 14, p. 1505-1511, 24-7-1995.
- [105] Obialo, C. I., Okonofua, E. C., and et al. (1999). Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int.* 56, 1058-1063.
- [106] Brealey, D. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, v. 360, n. 9328, p. 219-223, 20-7-2002.
- [107] Elliot, J. M. et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care*, v. 7, n. 3, p. R35-R40, 2003.

- [108] du, Cheyron D. et al. Impact of anemia on outcome in critically ill patients with severe acute renal failure. *Intensive Care Med*, v. 31, n. 11, p. 1529-1536, 2005.
- [109] Uchino, S. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.*, v. 34, n. 7, p. 1913-1917, 2006.
- [110] Ahlstrom, A. et al. Predictive value of interleukins 6, 8 and 10, and low HLA-DR expression in acute renal failure. *Clin.Nephrol.*, v. 61, n. 2, p. 103-110, 2004.
- [111] Garibotto, G. et al. Kidney and splanchnic handling of interleukin-6 in humans. *Cytokine*, v. 37, n. 1, p. 51-54, 2007.
- [112] Kielar, M. L. et al. Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. *J Am.Soc.Nephrol.*, v. 16, n. 11, p. 3315-3325, 2005.
- [113] Nechemia-Arbely, Y. et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J.Am.Soc.Nephrol.*, v. 19, n. 6, p. 1106-1115, 2008.
- [114] Remick, D. G. et al. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*, v. 17, n. 6, p. 463-467, 2002.
- [115] Damas, P. et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med*, v. 25, n. 3, p. 405-412, 1997.
- [116] Tracey, K. J. et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, v. 234, n. 4775, p. 470-474, 24-10-1986.
- [117] Bertani, T. et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. *Am.J Pathol.*, v. 134, n. 2, p. 419-430, 1989.
- [118] Mathison, J. C., Wolfson, E. e Ulevitch, R. J. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin.Invest*, v. 81, n. 6, p. 1925-1937, 1988.
- [119] Tracey, K. J. e Lowry, S. F. The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv.Surg.*, v. 23, p. 21-56, 1990.
- [120] Calvano, S. E. et al. Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis. *Arch.Surg.*, v. 131, n. 4, p. 434-437, 1996.

- [121] Smith, D. M. et al. Enhanced synthesis of tumor necrosis factor-inducible proteins, plasminogen activator inhibitor-2, manganese superoxide dismutase, and protein 28/5.6, is selectively triggered by the 55-kDa tumor necrosis factor receptor in human melanoma cells. *J Biol.Chem.*, v. 269, n. 13, p. 9898-9905, 1-4-1994.
- [122] Tartaglia, L. A. et al. Stimulation of human T-cell proliferation by specific activation of the 75-kDa tumor necrosis factor receptor. *J Immunol.*, v. 151, n. 9, p. 4637-4641, 1-11-1993.
- [123] Tartaglia, L. A. et al. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell*, v. 74, n. 5, p. 845-853, 10-9-1993.
- [124] Tartaglia, L. A. et al. Tumor necrosis factor's cytotoxic activity is signaled by the p55 TNF receptor. *Cell*, v. 73, n. 2, p. 213-216, 23-4-1993.
- [125] Linderholm, M. et al. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect.Dis.*, v. 173, n. 1, p. 38-43, 1996.
- [126] Blackwell, T. S. e Christman, J. W. Sepsis and cytokines: current status. *Br.J Anaesth.*, v. 77, n. 1, p. 110-117, 1996.
- [127] Howard, M. e O'Garra, A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol.Today*, v. 13, n. 6, p. 198-200, 1992.
- [128] Opal, S. M., Wherry, J. C. e Grint, P. Interleukin-10: potential benefits and possible risks in clinical infectious diseases. *Clin.Infect.Dis.*, v. 27, n. 6, p. 1497-1507, 1998.
- [129] Joyce, D. A. et al. Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes. *Eur.J Immunol.*, v. 24, n. 11, p. 2699-2705, 1994.
- [130] Arnalich, F. et al. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J.Infect.Dis.*, v. 180, n. 3, p. 908-911, 1999.
- [131] Sharma, K. et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, v. 51, n. 6, p. 1980-1985, 1997.

- [132] Thijs, L. G. e Hack, C. E. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med*, v. 21 Suppl 2, p. S258-S263, 1995.
- [133] Povoia, P. et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*, v. 24, n. 10, p. 1052-1056, 1998.
- [134] Maury, C. P. Monitoring the acute phase response: comparison of tumour necrosis factor (cachectin) and C-reactive protein responses in inflammatory and infectious diseases. *J Clin.Pathol.*, v. 42, n. 10, p. 1078-1082, 1989.
- [135] Smith, R. P. et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest*, v. 108, n. 5, p. 1288-1291, 1995.
- [136] Pinilla, J. C. et al. The C-reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery*, v. 124, n. 4, p. 799-805, 1998.