Camila Lima

**Biomarcadores de injúria renal aguda: diagnóstico e
aplicabilidade
no período perioperatório de transplante de fígado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde

Programa de Nefrologia

Orientadora: Prof. Dra. Etienne Maria
Vasconcellos de Macedo

**São Paulo
2017**

Camila Lima

**Biomarcadores de injúria renal aguda: diagnóstico e
aplicabilidade no
período perioperatório de transplante de fígado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde

Programa de Nefrologia

Orientadora: Prof. Dra. Etienne Maria
Vasconcellos de Macedo

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Camila

Biomarcadores de injúria renal aguda : diagnóstico e aplicabilidade no período perioperatório de transplante de fígado / Camila Lima. -- São Paulo, 2017.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Etienne Maria Vasconcellos de Macedo.

Descritores: 1.Lesão renal aguda 2.Biomarcadores 3.Bioquímica urinária
4.Microscopia urinária 5.Lipocalinas 6.Transplante de fígado

USP/FM/DBD-162/17

Dedicatória

À minha família, em especial, aos meus pais, Cleusa Maria e Laérte Dorado, pelo amor incondicional. Minha gratidão e meu amor a Alex Ferreira Cagnina.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Etienne Maria Vasconcellos de Macedo, por seus ensinamentos, dedicação – mesmo em períodos de férias –, incentivos, contribuições e comprometimento nas orientações desta pesquisa.

Ao meu irmão, Lucas Dorado de Lima, pelo seu incentivo nos momentos difíceis.

Aos enfermeiros Eliana Pardelli e José Roberto, que, apesar das dificuldades, sempre se empenharam em me ajudar nas coletas do protocolo.

À Márcia e à Mirela, por sua colaboração e seu auxílio no processamento das amostras e pela disposição em sempre ajudar.

À equipe de enfermagem da Enfermaria do Fígado e da UTI do 9º. andar, por seu auxílio e pela dedicação na coleta de dados.

Às enfermeiras da coordenação, por suas ligações avisando sobre os transplantes de fígado, pelas orientações e pelo auxílio que proporcionaram à pesquisa.

Aos funcionários do HGSM, em especial à Marli, Enf. Alessandra e ao Dr. Edésio.

À Dra. Luciana, por sua simpatia e pela ajuda na realização da pesquisa.

Ao Dr. Luis Marcelo e ao Dr. Luis Carneiro D'Albuquerque, por viabilizarem condições para realização deste estudo.

À Dra. Leila e à Caroline, pelo auxílio prestado durante as dosagens.

À FAPESP, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos pacientes e seus familiares, que voluntariamente contribuíram com sua participação no estudo.

A todos aqueles que, de alguma forma, possibilitaram a realização desse estudo e demonstraram desejo e sucesso na sua concretização.

Muito Obrigado.

Normatização Adotada

Esta dissertação 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	2
1.1.1 <i>Legislação</i>	3
1.1.2 <i>Técnicas cirúrgicas</i>	3
1.2 Patologias de causas mais comuns de transplante hepático.....	5
1.2.1 <i>Cirrose por vírus da hepatite C – VHC</i>	5
1.2.2 <i>Cirrose por vírus da hepatite B – VHB.....</i>	6
1.2.3 <i>Cirrose alcoólica</i>	6
1.2.4 <i>Cirrose criptogênica.....</i>	7
1.2.5 <i>Hepatite fulminante.....</i>	7
1.2.6 <i>Doença de Wilson.....</i>	8
1.2.7 <i>Hepatocarcinoma.....</i>	8
1.3 A injúria renal aguda e o transplante hepático	9
1.4 Biomarcadores para o diagnóstico de IRA.....	12
1.4.1 <i>Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos – NGAL</i>	13
1.4.2 <i>Injúria renal da molécula-1- KIM-1.....</i>	15
1.4.3 <i>Interleucina-18- IL-18.....</i>	17
1.4.4 <i>Cistatina C.....</i>	18
1.5 Bioquímica e microscopia urinária	20
1.5.1 <i>Fração de excreção do sódio - FeNa.....</i>	21
1.5.2 <i>Fração de excreção de ureia - FeU.....</i>	21
1.5.3 <i>Microscopia urinária e escore.....</i>	21
1.6 Índices prognósticos na admissão dos pacientes na UTI após o transplante hepático	23

2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo principal	26
2.2 Objetivos secundários.....	26
3 PROTOCOLO DE ESTUDO	27
3.1 Desenho do estudo.....	28
3.2 Seleção da amostra	28
3.2.1 Critérios de inclusão	28
3.2.2 Critérios de exclusão	28
3.3 Cálculo da amostra	29
3.4 Aspectos éticos.....	29
3.5 Avaliação dos pacientes de transplante hepático	30
3.6 Coleta de dados do paciente	30
3.6.1 Perioperatório	30
3.6.2 Durante a internação	31
3.6.3 Após a alta hospitalar	31
3.7 Coleta específica do protocolo.....	32
3.7.1 Coleta de material biológico e encaminhamento	32
3.7.2 Preparo do material para armazenamento	32
3.7.3 Dosagem do NGAL sérico e urinário	33
3.7.4 Dosagem da creatinina pelo método de Jaffé	34
3.7.5 Dosagem da creatinina pelo método de quimioluminescência	35
3.7.6 Dosagem da bioquímica e microscopia urinária	36
3.8 Desfechos	37
3.8.1 Primário	37
3.8.1.1 Diagnóstico de IRA.....	37
3.8.1.2 Tempo para diagnóstico de IRA no perioperatório	37
3.8.2 Secundários.....	38
3.9 Análise estatística	38
4 RESULTADOS.....	40
4.1 Rastreamento	41
4.1.1 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA.....	42
4.1.2 Avaliação dos pacientes com IRA no pré-operatório.....	43

4.1.3	<i>Classificação dos pacientes incluídos em relação à definição do grupo de IRA</i>	43
4.1.4	<i>Classificação dos pacientes com IRA pelo KDIGO baseado na creatinina e pelo biomarcadores PNGAL e UNGAL no pré-operatório de transplante hepático</i>	44
4.2	<i>Características demográficas do grupo não IRA e IRA</i>	44
4.3	<i>Biomarcador NGAL plasmático e urinário e diagnóstico da IRA no perioperatório de transplante hepático</i>	48
4.3.1	<i>O NGAL plasmático e os grupos não IRA e IRA no perioperatório do transplante hepático</i>	48
4.3.2	<i>O NGAL urinário dos grupos não IRA e IRA no perioperatório do transplante hepático</i>	51
4.3.3	<i>Progressão da IRA pelo biomarcador padrão creatinina sérica</i>	53
4.3.4	<i>Tempo de diagnóstico da IRA pelos biomarcadores versus creatinina</i>	55
4.3.5	<i>A performance da bioquímica urinária e da microscopia urinária e os grupos não IRA e IRA</i>	57
4.4	<i>Dados intraoperatórios do transplante hepático</i>	59
4.5	<i>Evolução clínica na primeira semana após o transplante hepático</i>	61
4.5.1	<i>Evolução clínica da função renal na primeira semana após o transplante hepático</i>	62
4.5.2	<i>Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e a gravidade da IRA pelo estadiamento KDIGO no perioperatório do transplante hepático</i>	64
4.5.3	<i>O PNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO no perioperatório do transplante hepático</i>	64
4.5.4	<i>O UNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO no perioperatório do transplante hepático</i>	67
4.6	<i>Necessidade de TRS</i>	69
4.6.1	<i>Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e necessidade de terapia renal substitutiva no perioperatório de transplante hepático</i>	71
4.6.2	<i>PNGAL e necessidade de TRS no perioperatório do transplante hepático</i>	71
4.6.3	<i>UNGAL e necessidade de TRS no perioperatório do transplante hepático</i>	73
4.7	<i>Mortalidade</i>	75

4.7.1	<i>Índices prognósticos na admissão da UTI</i>	75
4.7.2	<i>Causas de retransplante</i>	77
4.7.3	<i>Causa de não sobrevivente, segundo o atestado de óbito</i>	77
4.7.4	<i>Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e mortalidade no perioperatório de transplante hepático</i>	79
4.7.5	<i>PNGAL e grupos de sobreviventes e não sobreviventes no perioperatório de transplante hepático</i>	79
4.7.6	<i>UNGAL e grupos de sobreviventes e não sobreviventes no perioperatório de transplante hepático</i>	81
4.8	<i>Biomarcador NGAL plasmático e creatinina em relação à necessidade de TRS, desfecho de tempo de UTI, internação e mortalidade</i>	84
4.9	<i>Os métodos tradicionais, bioquímica e microscopia urinária, e os novos, UNGAL e PNGAL, na determinação da IRA</i>	86
5	DISCUSSÃO	88
6	CONCLUSÕES	105
7	ANEXOS	107
8	REFERÊNCIAS	142

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	Área sobre a curva
BM	Biomarcador
Cl	Cloro
CPIS	<i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>
Cr	Creatinina
CVC	Cateter venoso central
CVD	Cateter Vesical de Demora
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
E	Especificidade
EUA	Estados Unidos da América
FeK	Fração de excreção de potássio
FeNa	Fração de excreção de sódio
FeU	Fração de excreção de ureia
GFR	Grau de filtração glomerular
HCC	Carcinoma hepatocelular
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IL-18	Interleucina 18
IMC	Índice de massa corpórea
IRA	Injúria Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
K	Potássio
kDa	kilodaltons
KDIGO	<i>Kidney Disease Global Outcomes</i>
KIM1	Molécula-1 de injúria renal
MELD	<i>Model for end-stage liver disease</i>
Na	Sódio

NGAL	Lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos humanos
NTA	Necrose tubular aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Fósforo
Pai	Pressão Arterial Invasiva
PETIA	Imunoensaio turbidimétrico de partícula reforçada
PNGAL	NGAL plasmático
RIFLE	<i>Risk, Injury, Loss end stage renal disease</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
S	Sensibilidade
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
Scr	Creatinina sérica
SIDU	<i>Strong ion Difference Urinary</i>
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TIPS	<i>Transjugular Intra-hepatic Portosystemic Shunts</i>
TRS	Terapia de substituição renal
Tx	Transplante
UNGAL	NGAL urinário
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VHC	Vírus da hepatite C
VHB	Vírus da hepatite B
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo nega

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Bioquímica sérica e urinária dos pacientes, de acordo com o diagnóstico de IRA no período pré-operatório do transplante hepático	43
Tabela 2 –	Diagnóstico da IRA pelo estadiamento KDIGO e diagnóstico da IRA pelo biomarcador no período pré-operatório do transplante hepático	44
Tabela 3 –	Características demográficas dos grupos não IRA e IRA	45
Tabela 4 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme comorbidades	46
Tabela 5 –	Avaliação da função renal conforme distribuição dos grupos não IRA e IRA	46
Tabela 6 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme as causas principais de insuficiência hepática para o transplante	47
Tabela 7 –	O PNGAL e os grupos não IRA e IRA por período de coleta	49
Tabela 8 –	Performance do PNGAL no diagnóstico da IRA, por período de coleta	50
Tabela 9 –	O UNGAL e os grupos não IRA e IRA por período de coleta	51
Tabela 10 –	Performance do UNGAL no diagnóstico da IRA, por período de coleta	52
Tabela 11 –	Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 06 horas após o transplante	53
Tabela 12 –	Creatinina por quimioluminescência e grupos não IRA e IRA por período de coleta	54
Tabela 13 –	Creatinina pelo método de Jaffé e grupos não IRA e IRA na primeira semana do transplante hepático	54
Tabela 14 –	Diagnóstico da IRA por período da coleta/dia pelos biomarcadores versus a creatinina	55
Tabela 15 –	Tempo de diagnóstico da IRA em horas pelos biomarcadores versus creatinina pelo estadiamento do KDIGO	56

Tabela 16 –	Distribuição de FeNa, FeUreia, FeK e SIDU por período da coleta, conforme os grupos não IRA e IRA	58
Tabela 17 –	Distribuição dos cilindros por período da coleta, conforme os grupos não IRA e IRA	59
Tabela 18 –	Parâmetros de tempos intraoperatórios do transplante hepático e dos grupos não IRA e IRA	60
Tabela 19 –	Uso de hemoderivados no intraoperatórios do transplante hepático e dos grupos não IRA e IRA	60
Tabela 20 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme evolução clínica na primeira semana após o transplante hepático	61
Tabela 21 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme a diurese na primeira semana após o transplante hepático	62
Tabela 22 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme o balanço hídrico na primeira semana após o transplante	63
Tabela 23 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme a creatinina sérica na primeira semana após o transplante	64
Tabela 24 –	O PNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO por período de coleta	65
Tabela 25 –	O UNGAL e a gravidade da IRA por período de coleta	67
Tabela 26 –	Motivo de início de TRS	69
Tabela 27 –	Tipo de modalidade utilizada na primeira TRS	69
Tabela 28 –	Tipo de anticoagulante utilizado na primeira TRS	70
Tabela 29 –	Motivo de término da TRS	70
Tabela 30 –	Valor da creatinina sérica no início e no término da TRS	71
Tabela 31 –	PNGAL e necessidade de TRS por período de coleta	72
Tabela 32 –	UNGAL e necessidade de TRS por período de coleta	73
Tabela 33 –	Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme índices prognósticos na admissão da UTI	75
Tabela 34 –	Mortalidade de acordo com os grupos não IRA e IRA	75

Tabela 35 –	Distribuição dos grupos sobreviventes e não sobreviventes, conforme índices prognósticos na admissão da UTI	76
Tabela 36 –	Distribuição de mortalidade, segundo o atestado de óbito (1 A) e conforme os grupos: não IRA e IRA.	79
Tabela 37 –	PNGAL e grupo de sobreviventes e não sobreviventes por período de coleta	80
Tabela 38 –	UNGAL e grupo de sobreviventes e não sobreviventes por período de coleta	82
Tabela 39 –	Avaliação do resultado do biomarcador PNGAL nos grupos positivo ou negativo para o PNGAL (BM) e a Scr em relação aos desfechos	84
Tabela 40 –	Avaliação do resultado do biomarcador UNGAL nos grupos positivo ou negativo para o UNGAL (BM) e a Scr em relação aos desfecho	85
Tabela 41 –	Odds ratio dos biomarcadores tradicionais e dos recentes na determinação da IRA	86
Tabela 42 –	Resultado do biomarcador NGAL plasmático nos grupos positivo e negativo para o NGAL e a Cr em relação aos desfechos	102

Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Causas principais de insuficiência hepática para o transplante	47
Gráfico 2 -	Diagrama de caixa o valor do PNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 18 horas após o transplante	49
Gráfico 3 -	Curva ROC para avaliar o diagnóstico da IRA e o PNGAL por período de coleta	50
Gráfico 4 -	Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 06 horas após o transplante	52
Gráfico 5 -	Tempo de diagnóstico da IRA pelos biomarcadores versus creatinina por período de coleta	56
Gráfico 6 -	Balanço hídrico na primeira semana após o transplante hepático nos grupos não IRA e IRA	63
Gráfico 7 -	Diagrama de caixa e o valor do PNGAL e o estadiamento do KDIGO às 18 horas	66
Gráfico 8 -	Curva ROC para avaliar a gravidade da IRA (KDIGO 3) e PNGAL nos períodos de coleta	66
Gráfico 9 -	Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o estadiamento KDIGO 06 horas após o transplante	68
Gráfico 10 -	Curva ROC para avaliar a gravidade da IRA (KDIGO 3) e do UNGAL por período de coleta	68
Gráfico 11 -	Diagrama de caixa e o valor do PNGAL (ng/ml) e a necessidade de TRS 18 horas após o transplante	72
Gráfico 12 -	Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e a necessidade de TRS 6 horas após o transplante	74
Gráfico 13 -	Curva ROC para determinar necessidade de TRS e UNGAL 6 horas após o transplante	74
Gráfico 14 -	Distribuição do SAPS entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes	76
Gráfico 15 -	Distribuição do SOFA entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes	77
Gráfico 16 -	Causa de não sobrevivente segundo o atestado de óbito	78

Gráfico 17 -	Diagrama de caixa o valor do PNGAL (ng/ml) e a mortalidade 18 horas após o transplante	81
Gráfico 18 -	Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e a mortalidade 6 horas após o transplante	83
Gráfico 19 -	ROC para avaliar a mortalidade e o UNGAL por período de coleta	83

Lista de Figuras

Figura 1 -	Diagrama demonstrando os motivos de exclusão no protocolo	41
Figura 2 -	Pacientes incluídos e o diagnóstico de IRA	42
Figura 3 -	Definição do grupo de IRA no estudo	43
Figura 4 -	Escore da microscopia urinária para o diagnóstico diferencial da IRA	57
Figura 5 -	Tipos de NGAL	93
Figura 6 -	Os novos critérios para o diagnóstico da IRA	102

Resumo

LIMA C. **Biomarcadores de injúria renal aguda: diagnóstico e aplicabilidade no período perioperatório de transplante de fígado** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A injúria renal aguda (IRA) é uma complicação comum em pacientes submetidos a transplante hepático, sendo associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. O desenvolvimento de IRA após transplante hepático é influenciado por vários fatores do período perioperatório. As limitações para o uso da creatinina sérica (Scr) impulsionaram pesquisas para descoberta de biomarcadores mais sensíveis, específicos e precoces no diagnóstico da IRA, como a Lipocalina Associada à Gelatinases de Neutrófilos (NGAL). **Objetivo:** Avaliar se o padrão de elevação de NGAL urinário (UNGAL) e plasmático (PNGAL), no perioperatório do transplante hepático, pode prever diagnóstico e gravidade da IRA; necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) na primeira semana; e mortalidade até 60 dias pós-cirurgia. **Metodologia:** Foram coletadas amostras de urina e sangue no perioperatório de transplante hepático dos pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE. Nesses pacientes, foram avaliados: microscopia, bioquímica urinária, PNGAL, UNGAL e Scr antes da anestesia, após a reperfusão portal, 6, 18, 24 e 48 horas após a cirurgia. O diagnóstico de IRA foi baseado no critério da creatinina pelo KDIGO. O NGAL foi medido utilizando NGAL Test TM PETIA (Bioporto). O critério de injúria pelo NGAL foi baseado no *ponto de corte* determinado pela melhor sensibilidade *versus* especificidade (*ponto J Younden's Index*) na curva de característica de operação de receptor convencional (ROC). Foram analisados tempo para diagnóstico por NGAL e creatinina e gravidade da IRA entre os grupos IRA por biomarcador e Scr. Foram avaliados desfechos: tempo de internação, necessidade de diálise e mortalidade durante a internação hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 100 pacientes > 18 anos submetidos a transplante hepático de junho de 2013 a junho de 2015. A média de idade foi de 58 anos (+/-12,25), 64 pacientes masculinos, 14 não caucasianos. Cinquenta e nove desenvolveram IRA moderada a severa (estádio 2 e 3) nos primeiros 7 dias após o transplante e 38 pacientes necessitaram de TRS durante a internação. A taxa de mortalidade foi de 26% no primeiro ano. O grupo com IRA foi significativamente mais jovem (53 *versus* 57 anos), com maior MELD funcional (16 *versus* 14, p=0,01) e gravidade pelo SOFA (14 *versus* 12, p=0,0001). Necessidades de uso de droga vasoativa, ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e hospital foram significativamente maiores no grupo IRA. O PNGAL, após 18 horas do transplante, foi capaz de prever o diagnóstico de IRA pela creatinina com área sob a curva (AUC) de 0,74 (IC95% 0,60 -0,88), sensibilidade 87%, especificidade 71% e valor preditivo positivo (VPP) 79%. O UNGAL teve padrão de elevação mais precoce do que o PNGAL no diagnóstico da IRA, com seu melhor desempenho, 6 horas após o transplante, apresentando AUC de 0,76 (IC 95% 0,67 -0,86), sensibilidade 68%, especificidade 76% e VPP 80%. Na avaliação do tempo para diagnóstico da IRA, o PNGAL e UNGAL, apresentaram uma elevação respectivamente, 28 e 23 horas antes da

creatinina sérica. Na avaliação do padrão de elevação para outros desfechos (gravidade da IRA, necessidade de TRS e mortalidade), o UNGAL foi significativamente maior nos períodos intra e pré-operatório e teve o melhor desempenho 6 horas após a cirurgia, com AUC para TRS e mortalidade, respectivamente, de: 0,85 (0,77 -0,93) e 0,87 (IC 95%0,73 -0,99). O PNGAL apresentou elevação do padrão um pouco mais tarde, com melhor desempenho 18 horas após a cirurgia, com AUC de 0,84 (IC95% 0,67-0,94) para TRS e 0,81 (IC95% 0,74-0,93) para não sobreviventes. **Conclusão:** A análise do padrão de elevação do PNGAL e do UNGAL no perioperatório do transplante hepático permitiu o diagnóstico precoce da IRA, em média 1 dia antes do diagnóstico pela creatinina. O UNGAL demonstrou ser biomarcador mais precoce e bom preditor para: desenvolvimento de IRA, gravidade IRA, necessidade de TRS e mortalidade. Estudos futuros devem avaliar se o uso clínico destes biomarcadores poderia melhorar os desfechos destes pacientes.

Descritores: lesão renal aguda; biomarcadores; bioquímica urinária; microscopia urinária; lipocalin; transplante de fígado.

Abstract

LIMA C. **Biomarkers of Acute Kidney Injury: Diagnosis and Applicability in the perioperative period of Liver Transplantation** [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common complication in patients undergoing liver transplantation, associated a high rate of morbidity and mortality. The development of AKI after liver transplantation (LT) is affected by several factors existing in the perioperative period. The limitations to the use of serum creatinine (Scr), advanced the search for more sensitive, specific and early biomarkers to diagnose AKI, such as the Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). **Objective:** To evaluate if the pattern elevation of urinary (UNGAL) and plasma (PNGAL) NGAL, in the perioperative of the LT, can predict the diagnosis and severity of AKI, need replacement renal therapy (RRT) in the first week and mortality until 60 days after surgery. **Methods:** Urine and blood samples were collected in the perioperative period of liver transplantation of patients who signed the informed consent. Urine microscopy, biochemistry, PNGAL, UNGAL and Scr were assessed before anesthesia, after portal reperfusion, 06, 18, 24 and 48 hours after surgery. AKI diagnosis was based on KDIGO serum creatinine criterion. The NGAL was measured using NGAL Test [™] PETIA (Bioporto). The criterion of injury by NGAL was based in the value of cutoff determinate by best sensitive versus specificity (point J Younden's Index) of the conventional receiver operating characteristic curve (ROC). We analyzed the time to AKI diagnosis by NGAL and by creatinine. Time of hospitalization, need for dialysis and mortality during hospital were also analyzed within the groups. **Results:** A hundred patients aged 18 or older undergoing liver transplant from June 2013 to June 2015 were enrolled in the study. Mean age was 58 years (+/-12,25), 64 were male and 14 non-Caucasian. Fifty-nine developed moderate to severe AKI (stages 2 and 3) during the first 7 days after LT and 38 patients needed RRT during hospital stay. The mortality rate in the first year was 26%. The AKI group was significantly younger (53 versus 57 years, $p=0,01$), had a greater functional MELD before transplant (16 versus 14, $p=0,0001$) and more severe SOFA score at ICU admission. Need for vasoactive drug, mechanical ventilation, length of ICU and hospital stay were higher in the AKI group. Urinary NGAL had an earlier elevation pattern than the PNGAL. The best performance for UNGAL was 06 hours after transplantation, with an AUC of 0.76 (95% CI 0.67-0.86), sensitivity 68%, specificity 76% and PPV 80%. The PNGAL after 18 hours of transplantation was able to predict the diagnosis of AKI by creatinine with an AUC of 0.74 (95% CI 0.60-0.88), sensitivity 87%, specificity 71% and PPV 79%. In the analysis of time to AKI diagnosis, the PNGAL and UNGAL reached the cutoff for AKI diagnosis respectively 28 and 23 hours before serum creatinine. Urinary NGAL was significantly higher in the perioperative period in patients that needed dialysis or died. The best performance was six hours after LT with AUC of 0,85 (CI 95% 0,77 -0,93) to predict RRT need and 0,87 (CI 95%0,73 -0,99) for mortality. Plasma NGAL elevation presented the best performance 18 hours after surgery, with an AUC to predict RRT need of 0,84 (CI 95% 0,67-0,94) and of 0,81 (CI95% 0,74-0,93) to predict mortality. **Conclusion:** The analysis of the

elevation pattern the PNGAL and the UNGAL in the perioperative of the liver transplantation allowed an early AKI diagnosis. The UNGAL was an earlier predictor of AKI, AKI severity, need RRT and mortality. Future studies should assess whether the clinical use of these biomarkers could improve the outcome of these patients

Descriptors: acute kidney injury; biomarkers; urinary biochemistry; urinary microcopy; lipocalin; liver transplantation.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

O primeiro transplante de fígado foi realizado por Thomas Starzl, na Universidade do Colorado, Estados Unidos (EUA), em 1963. Tratava-se de uma criança de 3 anos, portadora de atresia das vias biliares, que faleceu no intraoperatório por sangramento¹. Em 1967, a mesma equipe realizou o primeiro transplante bem-sucedido, em uma criança de um ano e meio, portadora de hepatocarcinoma, com sobrevida de 13 meses e óbito por recidiva do tumor primário com metástase¹.

O primeiro transplante hepático realizado na América Latina aconteceu no Brasil, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em 1968, por Machado e sua equipe. O paciente sobreviveu pouco tempo, devido à rejeição aguda e à infecção. Em 1969 e 1971, outros dois pacientes foram submetidos ao transplante hepático e sobreviveram, respectivamente, 18 e 30 dias².

Em primeiro de setembro de 1985, foram reiniciados os transplantes de fígado pela equipe do Dr. Silvano Raia. Tratava-se de uma mulher de 20 anos, que faleceu 13 meses após o procedimento devido à recidiva do tumor primário de fígado. Pouco depois, em 1988, o mesmo grupo foi responsável pelo primeiro transplante hepático inter-vivos do mundo empregando doador relacionado^{3,4}.

Na década de 1980, houve avanço na sobrevida do receptor de transplante de fígado, através da descoberta dos imunossupressores e da solução de preservação⁴.

O *model for end-stage liver disease* (MELD) foi inicialmente criado para prever a sobrevida em pacientes submetidos à colocação eletiva do *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts* (TIPS)⁵, adotado, desde 2002, nos EUA, para alocação de fígado. O MELD é utilizado no Brasil desde 2006, regulamentado pela Portaria Ministerial 1.160 como modelo matemático capaz de prever a sobrevida nos primeiros 3 meses, em lista de espera, para o transplante de fígado. Variando de 6 a 40, o MELD é calculado a partir de três resultados de exames laboratoriais de rotina: bilirrubina, creatinina e índice internacional normalizado (INR)⁶.

Os pacientes são classificados de acordo com os critérios de gravidade do MELD (Fórmula: $3,8 [\log e \text{ bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 [\log \text{ INR}] + 9,6 [\log \text{ creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,4$), priorizando-se o de maior pontuação e considerando o tempo em lista, conforme o seguinte algoritmo: pontuação a ser considerada = (cálculo do MELD x 1.000) + (0,33 x número de dias em lista de espera (data atual - data de inscrição em lista, em dias))⁶.

O valor do MELD utilizando apenas a fórmula descrita é denominado MELD funcional; mas existem situações especiais de prioridade de transplante (hepatocarcinoma, polineuropatia, síndrome hepatopulmonar etc); na qual ocorre uma pontuação em cada situação com a adição do MELD (funcional) denominando o valor final: MELD do transplante⁶.

Devido o *United Network for Organ Sharing* (UNOS) considerar a creatinina um preditor independente de sobrevida após o transplante, foi determinado um valor máximo de 4 mg/dl, incluindo os pacientes em diálise⁷. Apesar do valor de corte, foi demonstrado que a creatinina é influenciada por inúmeros fatores mais evidentes no hepatopata; além disto, o método usualmente utilizado na determinação da creatinina (colorimétrico, conhecido também como de Jaffé) pode superestimar o valor da creatinina em pacientes com bilirrubina total acima de 25mg/dl⁸.

1.1.1 Legislação

A regulamentação de transplantes pelo Ministério da Saúde foi implementada pela Portaria 2.600, 21 de outubro de 2009. A normatização do transplante de fígado encontra-se no Capítulo VI, na Seção IV, Módulo de Fígado⁹.

1.1.2 Técnicas cirúrgicas

As fases durante o transplante de fígado podem ser classificadas em três. A fase I ou pré-anepática se inicia na indução anestésica e compreende a

hepatectomia; portanto, finaliza-se com a exclusão vascular hepática e a retirada do órgão nativo. A fase II ou fase anepática se estende da exclusão vascular hepática até a revascularização do enxerto. A fase III ou neo-hepática começa com a reperusão hepática e com o restabelecimento do retorno venoso ao coração e termina com o fechamento da parede abdominal ¹⁰.

As técnicas cirúrgicas de transplante de fígado mais utilizadas na implantação do enxerto são os métodos convencional e o *piggyback* ¹¹.

A técnica convencional consiste na remoção conjunta do fígado doente com a veia cava retro-hepática. Durante este procedimento, a veia cava inferior é interrompida em sua porção supra-hepática. Associado a isso, a veia porta tem o seu fluxo cessado para o fígado, acarretando estase venosa infradiafragmática. Alterações hemodinâmicas são estabelecidas durante a fase anepática. O débito cardíaco e a pressão arterial média apresentam decréscimo em relação aos valores basais, podendo acarretar em complicações intra e pós-operatórias. O manejo hemodinâmico e metabólico do paciente neste momento é um desafio clínico ¹².

O método convencional é mais utilizado quando há indicações técnicas, como tumores próximos à veia cava inferior retro-hepática, intensas aderências nesta região e utilização prévia de anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular ¹¹.

O *bypass* venovenoso foi idealizado em 1985, com o uso da circulação extracorpórea, permitindo o retorno de sangue da veia cava inferior e da veia porta para o átrio direito, através da veia axilar, subclávia ou jugular durante a fase anepática, favorecendo a estabilidade hemodinâmica, sem a necessidade de administração excessiva de fluídos ^{13,14}.

Na técnica de *piggyback*, a veia cava inferior fica intacta durante o implante do enxerto, as vantagens incluem a redução do período anepático e das complicações relacionadas ao *bypass* venovenoso, a menor possibilidade de isquemia renal e a maior facilidade técnica para o retransplante, caso seja necessário ¹⁵.

1.2 Patologias de causas mais comuns de transplante hepático

O transplante é a última via de tratamento para a doença hepática terminal, o MELD é um modelo matemático que gera um escore na alocação do transplante de fígado e a creatinina tem papel fundamental no peso deste escore: quanto maior a gravidade (MELD), maior será a disfunção renal.

A insuficiência hepática é frequentemente associada com a disfunção renal; sendo a vasoconstrição severa uma consequência fisiopatológica da função hepática deteriorante, que leva à isquemia e à falência renal¹⁶.

Neste capítulo, serão abordadas, resumidamente, as principais causas de doença hepática terminal no grupo estudado, sendo importante ressaltar que, apesar de não ser possível abordar todas as patologias, algumas estão associadas com a disfunção renal, como: vírus das hepatites C e B, doença policística, amiloidose, deficiência de alfa 1-antitripsina e hiperoxalúria primária^{17,18,19}.

1.2.1 Cirrose por vírus da hepatite C – VHC

O vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática em todo mundo. No Brasil, é estimado que 179 milhões de pessoas são portadoras do VHC²⁰.

O VHC é um vírus RNA e pertence à família *flaviridae* e ao gênero *hepacivírus*. A análise filogenética do VHC apresenta grande heterogeneidade, sendo 6 genótipos principais e mais de 100 subtipos²¹.

A infecção aguda por VHC é frequentemente assintomática. Os casos sintomáticos são caracterizados por náuseas, vômitos e mialgias. Raramente o VHC agudo causa insuficiência hepática. O RNA do vírus C pode ser detectado por PCR no sangue entre 2 e 8 semanas após a contaminação. A erradicação espontânea do VHC ocorre em 15-30% dos pacientes, enquanto que, no restante, a infecção torna-se crônica. A hepatite C é uma doença insidiosa e lentamente progressiva. Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes portadores do VHC desenvolvem cirrose no período de 20 a 30 anos após o contágio^{22,23}.

A hepatite C tem sido associada com várias glomerulopatias,

principalmente a glomerulonefrite membranoproliferativa, e também ao risco aumentado de albuminúria, progressão da nefropatia diabética e progressão da doença renal crônica ²⁴.

1.2.2 Cirrose por vírus da hepatite B – VHB

A infecção persistente pelo vírus da hepatite B (VHB) é um importante problema de saúde pública, pois é uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC) ²⁵.

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente dois bilhões de pessoas se infectaram em algum momento da vida com o VHB e 325 milhões de indivíduos tornaram-se portadores crônicos da doença ²⁶.

O VHB pertence à família *Hepadnaviridae* do gênero *orthoheppdnavirus*. As características comuns ao *hepadnavírus* incluem o forte tropismo por células hepáticas, a presença de partículas virais envelopadas, a formação do genoma por DNA de fita dupla incompleta e a utilização da via transcriptase reversa na replicação ²⁷.

O VHB é transmitido por exposição percutânea ou permucosa a fluidos corporais infecciosos, por contato sexual com uma pessoa infectada e, no período perinatal, de uma mãe infectada para seu bebê. O período de incubação do VHB é de 28 a 160 dias ²⁸.

Apenas 5% a 10% dos adultos infectados tornam-se portadores persistentes; destes, 10% a 30% desenvolverão cirrose hepática e carcinoma hepatocelular ²⁹.

O VHB está associado a várias doenças renais, incluindo a poliarterite nodosa, a glomerulonefrite membranosa e a membranoproliferativa ³⁰.

1.2.3 Cirrose alcoólica

O consumo abusivo de álcool é, atualmente, uma das principais causas de doença do fígado e está associado à mortalidade significativa em todo o mundo ³¹. O álcool induz uma variedade de doenças hepáticas. Com base

na patologia, a lesão pode ser classificada em três tipos: esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose alcoólica ³².

Informações sobre a exata taxa de incidência e prevalência da doença hepática alcoólica ainda são limitadas, pela falta de grandes estudos populacionais e pela ausência de grandes revisões sistemáticas de todos os dados epidemiológicos disponíveis. No entanto, os dados existentes mostram aumento global do número de dependentes de álcool e de acometidos por doença hepática alcoólica ³³.

1.2.4 *Cirrose criptogênica*

Hepatites agudas ou crônicas de causas não definidas constituem um problema na prática de médicos, tanto clínicos como gastroenterologistas. Apesar do desenvolvimento de sofisticados testes laboratoriais, uma proporção significativa das hepatites ainda permanece com causa não determinada; são as chamadas hepatites criptogênicas ou hepatites não A-E. Possíveis etiologias são sugeridas: vírus desconhecido, doenças metabólicas ou hepatite autoimune de apresentação atípica ³⁴.

1.2.5 *Hepatite fulminante*

Conhecida também como hepatite aguda grave, falência hiperaguda do fígado ou insuficiência hepática aguda, é definida como uma lesão aguda e grave da função hepatocelular, tipicamente associada à coagulopatia e à encefalopatia, no período geralmente de 1 a 2 semanas, em pacientes sem doença preexistente do fígado ou cirrose. A hepatite fulminante é rara, afetando 2.000 pacientes por ano, nos Estados Unidos, sendo motivo de 7% dos transplantes de fígado anuais ^{35, 36}.

As etiologias mais comuns são: hepatites virais agudas A e B, overdose de medicação (por exemplo, paracetamol), reações idiossincráticas, ingestão de outras toxinas (por exemplo, envenenamento por cogumelos amanita) e

distúrbios metabólicos (por exemplo, síndrome de Reye). Apesar dos avanços nos cuidados intensivos, a mortalidade continua alta (40-80%), sendo, em parte, relacionada a complicações da insuficiência aguda do fígado, como edema cerebral, sepse, hipoglicemia, hemorragia digestiva e insuficiência renal aguda ³⁷.

A insuficiência hepática aguda pode estar associada à falência de múltiplos órgãos, rapidamente progressiva, e complicações devastadoras; no entanto, os resultados foram melhorados através do uso de transplante hepático de urgência ³⁸.

1.2.6 Doença de Wilson

A doença de Wilson é um erro inato do metabolismo do cobre causada por uma mutação no gene ATP7B-transporte de cobre. A doença tem modo autossômico recessivo, sendo caracterizada por excessiva deposição de cobre, predominantemente no fígado e no cérebro ³⁹.

A prevalência estimada da doença é de 1 em cada 40.000 pessoas, a idade de apresentação varia dos 5 aos 40 anos de vida, com predominância pela segunda década de vida. A apresentação mais frequente é a hepática, podendo ocorrer como hepatite aguda, crônica ou insuficiência hepática fulminante. As manifestações neurológicas são pleomórficas, observando-se distúrbios do movimento com início insidioso e em idade adulta ^{40,41,42}.

1.2.7 Hepatocarcinoma

O carcinoma hepatocelular (HCC), conhecido também como hepatocarcinoma, é o tumor primário mais comum do fígado e a terceira causa mais comum de morte por câncer, sendo considerado um tumor agressivo, com sobrevida média estimada entre 6 e 20 meses ⁴³.

As hepatites virais B e C são as principais causas de cirrose hepática em

pacientes com HCC, sendo a incidência de 1,4 a 2,5% por VHC e de 1,5 a 6,6% por VHB. Outros fatores de risco são toxinas (álcool e aflotoxina), doenças metabólicas (hemacromatose, deficiência de α -1-antitripsina, porfiria cutânea, etc), uso de esteroides anabolizantes e outras causas de cirrose ^{43,44}.

Os pacientes com HCC podem entrar como prioridade no transplante hepático; para isto, o diagnóstico deve ser baseado no critério de Barcelona e, o estadiamento, no critério de Milão; de acordo com a legislação, podem ser incluídos com um MELD mínimo de 20 ⁶.

1.3 A injúria renal aguda e o transplante hepático

A injúria renal aguda (IRA) é uma complicação comum em pacientes submetidos ao transplante hepático, com alta incidência, que varia de 17 a 95%, associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, afetando a evolução desses pacientes a curto e a longo prazos ^{45,46}.

O desenvolvimento da IRA, seguido de transplante hepático, é influenciado por numerosos fatores, presentes no pré, no intra e no pós-operatórios. A síndrome hepatorenal (SHR) é comumente observada no pré-operatório, caracterizada por vasodilatação arterial, principalmente nos vasos sanguíneos da circulação esplâncnica, e severa vasoconstrição renal. Fatores intraoperatórios incluem longos períodos de clampeamento vascular, hipotensão, altas doses de vasopressores e sobrecarga de volume. No pós-operatório, a hipotensão e o uso de inibidores da calcineurina, tais como ciclosporina e tacrolimus, também são condições que potencialmente se associam ao desenvolvimento da IRA ⁴⁷.

Antes do MELD, a alocação do transplante hepático era por tempo de lista de espera; em 2006, o Ministério da Saúde adotou o critério do MELD, modificando a classificação para o critério de gravidade na alocação do transplante. O MELD é um modelo matemático que prediz a mortalidade em até 3 meses em pacientes aguardando o transplante hepático; o cálculo é baseado nos exames: bilirrubina sérica, creatinina sérica e índice internacional normalizado; (INR) ⁶. Devido a creatinina ser um dos exames utilizados no

cálculo do MELD, houve aumento considerável no número de pacientes com comprometimento da função renal em lista de espera do transplante de fígado^{48,49}. O valor da creatinina pesa muito no escore do MELD, ocorrendo uma prioridade significativa para pacientes com função renal prejudicada^{50,51}. Além disso, o método de mensuração da creatinina pode interferir no valor real da creatinina. O método de Jaffé superestima a creatinina do soro quando a concentração da bilirrubina é superior a 25mg/dl, isto pode interferir no aumento de 1 a 2 pontos no escore do MELD^{8,52}.

A IRA após o transplante hepático está associada à menor viabilidade do órgão transplantado^{53,54} e ao aumento dos custos hospitalares⁵⁵, reduzindo a sobrevida do órgão transplantado quando associada à terapia renal substitutiva (TRS)⁵⁶, além do aumento da probabilidade de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) a longo prazo^{53,57}.

Devido à falta de definição uniforme no diagnóstico da IRA, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) sugeriu, em 2004, uma classificação com base na gravidade da injúria renal; o *Risk, Injury, Loss end Stage Renal Disease* (RIFLE). Em 2007, houve uma revisão do RIFLE e a *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs a adição do aumento da creatinina sérica igual ou >0,3mg/dl em 48 horas para definição de IRA. Em 2012, o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) utilizou critérios das classificações de RIFLE e AKIN. Assim, a nova classificação de IRA determina que:

Estádio 1 – aumento da creatinina sérica igual ou >1,5-1,9 vezes o valor basal em 7 dias ou = >0,3mg/dl (> 26,5 micromol/l), em até 48 horas, ou débito urinário <0,5ml/kg/h durante 6 a 12 horas.

Estádio 2 – aumento da creatinina sérica igual ou >2,0-2,9 vezes o valor basal ou débito urinário <0,5ml/kg/h por > 12 horas.

Estádio 3 – aumento da creatinina sérica 3,0 vezes o valor basal ou igual ou > 4,0mg/dl (>=353,6 micromol/l) ou débito urinário <0,3mg/kg/h, por 24 horas, ou anúria por >12 horas ou início de terapia de substituição renal ou, em pacientes < de 18 anos, diminuição da taxa de filtração glomerular estimada <35ml/min. por 1,73m²⁵⁸.

As etiologias mais comuns de IRA em hepatopata são azotemia pré-renal, necrose tubular aguda (NTA) e SHR. Porém, a diferenciação da etiologia da IRA é crítica e os tratamentos diferem acentuadamente. Portanto, estabelecer o diagnóstico diferencial preciso é extremamente desafiador ^{59,60}.

O teste mais frequentemente utilizado para diferenciar a IRA pré-renal da NTA é a fração de excreção de sódio (FeNa) e a fração de excreção de ureia (FeU) ⁶¹. Na IRA pré-renal, a FeNa é frequentemente baixa e a concentração é menor do que 20mEq/l – apesar disso, o uso de diuréticos torna difícil a interpretação de FeNa e a sepse pode alterar a FeU ^{62,63}.

A IRA também pode ser classificada em anormalidade funcional ou estrutural. A avaliação é baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e na creatinina sérica; no entanto, a avaliação da lesão renal funcional e estrutural não é completa, a menos que tenham sido realizados exames de urina, incluindo exame de sedimento urinário e exames de imagem ⁶⁴.

Apesar dos avanços na classificação da IRA na última década, o biomarcador utilizado na prática clínica para o diagnóstico de IRA é a creatinina. Os níveis de creatinina sérica são influenciados por outros fatores não relacionados à taxa de filtração glomerular; idade, sexo, massa muscular, metabolismo muscular, medicação e estado de hidratação ⁵⁰. Além disso, as mudanças agudas na TFG não são acompanhadas de aumento concomitante na creatinina sérica. Como o estado de equilíbrio entre produção e eliminação demora dias para ocorrer, a creatinina sérica subestima o grau de perda de função renal, principalmente nas primeiras 48 horas após o insulto ^{65,66}.

Em pacientes hepatopatas, as limitações do uso da creatinina sérica são mais graves devido a frequente presença de desnutrição, diminuição da massa muscular e menor volume intravascular efetivo ⁶⁶.

Devido as limitações do uso da creatinina sérica e a sua baixa sensibilidade e especificidade, existem inúmeras pesquisas investigando, como possíveis biomarcadores, diferentes proteínas urinárias e do soro que são mais expressas nos rins no início da lesão e são mais sensíveis e específicas para o diagnóstico precoce de IRA ⁶⁷. Sendo que os marcadores urinários são mais promissores para a detecção precoce de IRA: identificação do mecanismo de lesão, avaliação do local e gravidade da lesão ⁶⁸.

O marcador ideal deve facilitar a identificação precoce e a estratificação de risco e contribuir para a classificação diagnóstica ⁶⁹. O painel de biomarcador de IRA será útil para determinar o momento inicial do insulto e na avaliação da duração da IRA, para ajudar a distinguir entre os vários tipos e a patogênese da IRA e para prever o prognóstico global em relação à necessidade de diálise e mortalidade ⁷⁰. Descoberta em 1993, por Kjeldsen et al.⁷¹, a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos (NGAL) tem sido utilizada em vários cenários clínicos, em adultos e crianças, para prever IRA e outros desfechos.

A IRA continua um problema associado à alta mortalidade, apesar da melhora da técnica cirúrgica, da invenção de fármacos com baixa nefrotoxicidade e do desenvolvimento do manuseio perioperatório ⁷². As dificuldades na intervenção precoce contribuem significativamente para o mau prognóstico da IRA. Pacientes com doença hepática em estágio final frequentemente apresentam queda da filtração glomerular, embora a desnutrição, a diminuição da massa muscular e a alteração de função hepática possam contribuir para presença de valores da creatinina sérica pouco alterada. Dessa forma, o diagnóstico de IRA com base na creatinina pode ser tardio e o uso de um painel de biomarcador precoce de injúria renal se torna necessário e eficaz para identificar mais precocemente o insulto da IRA – comum neste grupo de pacientes ^{72, 73}.

1.4 Biomarcadores para o diagnóstico de IRA

O diagnóstico das causas de falência hepática são essenciais para verificar os principais motivos de transplante hepático ⁷⁴, assim como o diagnóstico da IRA, após o transplante hepático, também é fundamental, devido a sua alta incidência e a associação com piores desfechos; por isto, existem esforços contínuos de entidades e pesquisadores na busca de biomarcadores precoces no diagnóstico da IRA.

O termo biomarcador foi introduzido em 1989 para descrever qualquer indicador diagnóstico mensurável usado para avaliar o risco ou a presença de uma dada doença ⁷⁵.

Estes biomarcadores podem ser classificados em: biomarcadores constitutivos (proteínas/enzimas que são normalmente presentes nas células tubulares renais e normalmente não encontradas na urina em concentração significativa, mas são liberadas na urina em resposta direta a uma lesão celular) e biomarcadores induzidos (proteínas que não são normalmente encontradas em altas concentrações em células tubulares renais ou urina até que a sua produção seja diretamente regulada em resposta à lesão celular) ⁷⁶.

A capacidade dos biomarcadores para prever IRA foi estudada intensamente em vários contextos clínicos diferentes, pois o biomarcador deve provar ser mais preciso e precoce do que o padrão ouro atual da creatinina sérica (Scr) ⁷⁷.

Serão abordados os biomarcadores que apresentaram desempenho promissores no diagnóstico da IRA, em diversos estudos: NGAL, KIM-1, IL-18 e cistatina C.

1.4.1 *Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos – NGAL*

Em 1993, Kjeldsen et al. ²⁹ isolaram uma lipocalina como polipeptídeo resistente à protease, covalentemente ligado à neutrophil gelatinase, nomeando-o de *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL).

O NGAL é uma proteína de 25-quilodaltons (kDa) covalentemente ligada à gelatinase em grânulos específicos de neutrófilos. O NGAL é expresso, em níveis muito baixos, em vários tecidos humanos, incluindo rins, traqueia, pulmões, estômago e cólon (adulto e fetal) ⁷⁸. A função anti-inflamatória do NGAL é verificada pela expressão aumentada em epitélios proliferativos, áreas de inflamação e malignidade intestinal ⁷⁹.

Em rins normais, apenas os túbulos distais e os ductos coletores apresentam alguma expressão de NGAL ⁷⁹. A função fisiológica de NGAL nos rins é desconhecida; no entanto, acredita-se que tenha papel na morfogênese

renal⁸⁰. O NGAL parece desempenhar papel preponderante na regulação da proliferação celular, nos processos de reparação e na reepitelização tubular. Este marcador corresponde a uma via adicional de transporte de ferro, que determina aumento da transcrição da hemeoxigenase – enzima que protege e preserva as células tubulares proximais, com efeito proliferativo e antiapoptótico^{81, 82}.

As condições que podem interferir no desempenho do NGAL, já identificadas, são: sepse, doença pulmonar obstrutiva crônica e disfunção cardíaca, podendo atuar como fatores de confusão. O desempenho do NGAL parece ser influenciado por idade (previsão superior em crianças), sexo e função renal de base⁸³.

Existem inúmeros cenários clínicos, em adultos e crianças, para o uso do NGAL urinário e plasmático na predição da IRA, como em cirurgias cardíacas, no uso de contraste e também para câncer de mama e colón.

No estudo multicêntrico italiano, de Di Somma et al.⁸⁴, foram alocados 665 pacientes, admitidos no departamento de emergência, para avaliação do NGAL plasmático e da creatinina sérica nos tempos: 0, 6, 12, 24 e 72 horas após a internação. A avaliação seriada dos tempos 0 e 6 horas do NGAL proporcionou alto valor preditivo negativo (VPN) (98%) para descartar o diagnóstico de IRA no prazo de 6 horas de chegada dos pacientes ao departamento de emergência. O NGAL no tempo 0 demonstrou forte valor preditivo para a mortalidade intra-hospitalar do paciente – com valor de corte de 400 ng/ml.

No estudo de Singer et al.⁸⁵, o NGAL urinário foi útil para classificar e estratificar pacientes com IRA estabelecida; o nível de NGAL > 104 µg/L indicou IRA intrínseca (razão de probabilidade de 5,97), enquanto que o nível de NGAL < 47 µg / L indicou IRA intrínseca improvável (taxa de probabilidade de 0,2). Na análise de regressão logística, NGAL foi capaz de predizer o agravamento da classe do RIFLE, necessidade de TRS e mortalidade hospitalar.

Portal et al.⁸⁶ analisaram o NGAL e a cistatina C no plasma e na urina de 95 pacientes, medidos em até 48 horas após o transplante de fígado. A IRA foi definida pelo RIFLE; foram avaliados SOFA e APACHE II, sendo que APACHE II e PNGAL foram melhores preditores de gravidade de IRA (APACHE II AUC 0,87 [0,77-0,97], p <0,001; PNGAL AUC 0,87 [0,77-0,92], P <0,001). Um

marcador de risco renal usando APACHE II > 13 e PNGAL > 258 ng/mL foi calculado, com pontuação de 1, com sensibilidade de 100% e 76% de especificidade para IRA grave.

O NGAL parece ser o biomarcador ideal; porém, existem questionamentos quanto ao material biológico ideal (urina *versus* sangue), o tempo, o valor de corte (ou limiar), o significado clínico e o prognóstico deste biomarcador⁸⁷.

1.4.2 Injúria renal da molécula-1- KIM-1

A injúria renal da molécula-1 (KIM-1), também conhecida como células T da imunoglobulina mucina (TIM-1); foi originalmente identificada como um receptor de vírus da hepatite (HAVCR-1), é um tipo de proteína transmembrana – 1, o qual é expresso fortemente por insultos renais de origem isquêmica e ou tóxica. Ela também desempenha diversos papéis em células T e B na biologia celular^{88, 89}.

Os dados de expressão e estrutura sugerem que a KIM-1 é uma molécula de adesão celular epitelial, *up-regulated*, nas células, que são desdiferenciadas em replicação. A KIM-1 pode desempenhar papel na restauração da integridade morfológica e função no rim após a isquemia⁹⁰.

Na IRA isquêmica, há apoptose e perda de células epiteliais que contribuem para a obstrução do lúmen do túbulo. Neste processo, a KIM-1 tem capacidade de reconhecer e fagocitar células mortas, sendo um receptor que reconhece fosfatidilserina nas células apoptóticas, encaminhando-as para os lisossomos. A KIM-1 serve também como um receptor de lipoproteínas oxidadas e, conseqüentemente, é adequada para o reconhecimento celular por apoptose. A KIM-1 é o único não mieloide receptor de fosfatidilserina, que transforma as células epiteliais em fagócitos semiprofissionais^{91,92}.

Na lesão renal, a KIM-1 é marcadamente regulada positivamente em células do túbulo proximal renal por estímulos que promovem a desdiferenciação, incluindo lesão isquêmica ou nefrotóxica, bem como em casos de doença tubulointersticial, doença renal policística e carcinoma de células renais⁹³.

Em estudo conduzido por Liangos e colaboradores, a área sob a curva ROC para prever a necessidade de TRS ou a mortalidade pela KIM-1 foi de 0,61 (95% CI, 0.53-0.61), comparável com os parâmetros de creatinina sérica e volume urinário. O estudo mostrou que pacientes com KIM-1 no quartil mais elevado tinham 3,2 vezes maiores probabilidades (95% CI, 1,4-7,4) de desfecho desfavorável em relação a pacientes com KIM no quartil mais baixo. No entanto, esse resultado não foi significativo quando a análise foi ajustada para múltiplos fatores. Em outro estudo, realizado pelos mesmos autores, a KIM-1 não foi um preditor da necessidade de TRS, mas foi um bom preditor para a mortalidade⁹⁴.

Han et al.⁹⁵, publicaram um estudo demonstrando a KIM-1 como um novo biomarcador de injúria renal no túbulo proximal em humanos. Eles analisaram a biópsia de seis pacientes com NTA, nos quais houve elevação na expressão de KIM-1 através da imuno-histoquímica na biópsia renal. Posteriormente, o mesmo grupo dosou a KIM-1 urinária de 32 pacientes com doenças renais e 8 controles e associou a elevação de KIM-1 a pacientes com NTA isquêmica, em comparação com outras doenças renais.

No estudo de Szeto et al.⁹⁶, a expressão de KIM-1 forneceu informações prognósticas em relação à taxa de declínio da função renal, independentemente da patologia renal. Eles avaliaram 63 pacientes transplantados renais que necessitaram de biópsia do enxerto devido à piora progressiva da função renal. Após terem sido seguidos por, em média, de 39 a 21 meses, a taxa de declínio da função renal foi significativamente correlacionada com a expressão de KIM-1 urinária (r 0,434, p 0,0004). Aos 48 meses, após ajuste para fatores de confusão, a maior expressão de KIM-1 urinária conferiu risco 2,9 vezes maior de desenvolvimento de falência do enxerto (p 0,006).

No editorial de Bonventre⁹⁷, destacaram-se as propriedades e as funções da KIM-1, assim como o seu valor diagnóstico e também como um futuro alvo terapêutico no tratamento da IRA, no desenvolvimento de medicamentos e no monitoramento de segurança do rim.

No recente estudo de Huphreys et al.⁹⁸, com camundongos, foi relatado que a expressão da KIM-1, após a lesão renal, promove fibrose renal e fornece

uma ligação entre a lesão aguda e recorrente com a doença renal crônica progressiva.

1.4.3 Interleucina-18- IL-18

Em 1989, a interleucina-18 (IL-18) foi descrita pela primeira vez como "fator de *IFN-γ* de indução", tendo sido isolada no soro de ratinhos após a injeção intraperitoneal de endotoxina. Dias antes, os ratos tinham sido pré-tratados com *Propionibacterium acnes*, o qual estimula o sistema retículo-endotelial, particularmente as células de Kupffer do fígado. Em 1995, o nome foi alterado para IL-18⁹⁹.

A IL-18 induz a síntese, a liberação de interferon gamma e outras citocinas inflamatórias, como IL-8, 4 e 13, além do fator de necrose tumoral. Dessa forma, a IL-18 modula a ação de várias células imunologicamente ativas: macrófagos, monócitos, linfócitos e granulócitos. Além disso, a IL-18 tem capacidade de induzir apoptose. A precursora da IL-18 pode ser encontrada em monócitos de sangue de indivíduos saudáveis e em queratinócitos, células epiteliais de todo o trato gastrointestinal. Macrófagos peritoneais e do baço do rato também contêm a precursora IL-18 na ausência de doença^{100, 101}.

A IL-18 é sintetizada como um precursor inativo de 23 kDa, sendo expressa em rim saudável, no néfron distal, mais especificamente pelas células intercaladas no final distal do túbulo contornado, do túbulo de conexão e do ducto coletor. A IL-18 é um início do componente da cascata de citoquinas inflamatórias, a sua localização sugere que células intercaladas renais podem contribuir para a resposta imune imediata do rim. A lesão isquêmica e os estados inflamatórios desencadeiam a clivagem intracelular imatura de IL-18 na forma ativa, que é então detectado na urina, como um marcador de lesão^{102, 103}.

A IL-18 tem sido extensivamente estudada em diferentes contextos clínicos: na lesão renal aguda, na psoríase, na insuficiência cardíaca, na

doença inflamatória do intestino e em doenças como a esclerose múltipla e o melanoma metastático ¹⁰⁴.

Em 2005, Parikh et al.¹⁰⁵ estudaram pacientes portadores de SARA (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda), coletando 400 amostras de urina em 0, 1 e 3 dias do diagnóstico de SARA, sendo 52 casos e 86 controles, para diagnóstico de IRA pela IL-18. A AUC foi de 73%, em 24 horas, e o valor da IL18, no dia 0, demonstrou ser um preditor independente de mortalidade.

Um ano após, Parikh et al.¹⁰⁶ realizaram um estudo em pacientes de cirurgia cardíaca utilizando a IL-18 e o NGAL. Foram selecionados para o estudo 53 pacientes, sendo 20 com IRA, definida por RIFLE, e 35 controles. O resultado da IL-18 na AUC, nos momentos da coleta (4,12 e 24 horas), foi de 61%, 75% e 73%. A IL-18 aumentou 4-6 horas após o *bypass* cardiopulmonar, com um pico de 25 vezes.

Em 2008, Hanse et al.¹⁰⁷ realizaram um estudo de coorte com 100 pacientes após a cirurgia cardíaca utilizando a IL-18 como preditor de IRA. O resultado foi desfavorável ao biomarcador, com AUC 0,53 (na chegada da UTI) e 0,55 – 24 horas após a cirurgia.

No estudo realizado por Sirota et al.¹⁰⁸, em 2013, foram analisadas IL-8 no plasma e IL-8, IL-18 e NGAL na urina de 40 pacientes em até 24 horas após o transplante hepático – para o diagnóstico da IRA. O resultado pareceu favorável, com AUC de 0,74, com p 0,04 da IL-18.

1.4.4 Cistatina C

Em 1961, Clausen ¹⁰⁹ descobriu uma proteína de baixo peso molecular (*gamma-trace*) em amostra de líquido. No mesmo ano, Butler e Flynn ¹¹⁰ descreveram a cistatina C como uma proteína de perfil eletroforético gama, em amostras isoladas de urina de pacientes com diversas patologias renais.

Somente em 1984, Barret et al.¹¹¹ descreveram a função biológica dessa proteína como inibidora de cisteína, denominada cistatina C, por sua

similaridade estrutural e funcional com cistatinas descobertas em ovos de galinha.

A cistatina C é uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular, de 13,36 kDa, sendo livremente filtrada no glomérulo, reabsorvida e metabolizada no túbulo renal proximal, mas sem secreção renal ou extrarrenal ¹¹². A cistatina C é produzida em ritmo constante por todas as células nucleadas ¹¹³.

Ao contrário da creatinina, os níveis séricos de cistatina C não são afetados significativamente por sexo, raça ou massa muscular. Porém, as concentrações de cistatina C aumentaram com a idade, no estudo de Firmey et al. ¹¹⁴ (36-50 anos: 0,82 +- 0,17mg/dl, 50-65 anos 1,07 +- 0,21 mg/dl).

Os glicocorticoides parecem alterar a produção da cistatina C – níveis altos aumentam a produção da cistatina C, enquanto níveis médios e baixos de glicocorticoides parecem não alterar a sua produção ^{115, 116}.

Alterações tireoidianas, como hipotireoidismo, hipertireoidismo, mesmo as subclínicas, podem alterar a produção de cistatina C, sendo que pacientes com hipotireoidismo apresentam redução nos valores séricos de cistatina C, enquanto pacientes com hiperparoidismo têm maior expressão sérica de cistatina C – ao contrário do que ocorre com a creatinina ^{117, 118, 119}.

Em 2013, Aydoğdu et al. ¹²⁰ dosaram NGAL e cistatina C no plasma e na urina de pacientes críticos, visando o diagnóstico de IRA e sepse; foram alocados, nesse estudo, 151 pacientes. A cistatina C teve AUC 0,82 (no plasma) e 0,86 (na urina); NGAL de 0,44 (no plasma) e de 0,80 (na urina) no diagnóstico de IRA.

Em um estudo, Ghonemy e Amro ¹²¹ avaliaram o NGAL e a cistatina C sérica de 52 pacientes após a cirurgia cardíaca. O NGAL, em pacientes com IRA, demonstrou aumento muito significativo em 3 horas e 6 horas após cirurgia, apresentando, respectivamente, sensibilidade (S) de 94,1%; 98,1% e especificidade (E) de 93,9%; 91,% – a partir do seu nível basal (p <0,01). A cistatina C, em pacientes com IRA, foi significativamente superior em 6 horas após a cirurgia (75,2% S e 75,8% E) – a partir do seu nível basal (p <0,05).

Em 2013, Wan et al. ¹²² avaliaram 56 pacientes com hepatopatias para o diagnóstico da IRA. O valor de corte da cistatina C foi de 1,21 mg/dl no

diagnóstico da IRA. A cistatina C sérica forneceu previsão mais precoce de IRA do que a creatinina sérica.

No estudo de Park et al.¹²³, foram mensurados os valores de cistatinas C urinária e sérica e creatinina urinária, sendo selecionados 213 pacientes com diagnóstico de IRA, divididos em IRA pré-renal (86) e IRA intrínseca (127). Na IRA intrínseca, a concentração de cistatina C urinária aumentou com a gravidade da IRA. A taxa de cistatina urinária/creatinina urinária foi significativamente maior no grupo de TRS *versus* o grupo de não-TRS (0,15 vs 0,08, respectivamente, com $p = 0,037$). Em uma análise multivariada, a relação cistatina urinária/creatinina urinária foi associada com a mortalidade hospitalar ($p = 0,019$).

O estudo de Royakkers et al.¹²⁴, usando o RIFLE, comparou o desempenho de cistatina C no plasma e na urina como biomarcador precoce para o diagnóstico de IRA em uma UTI heterogênea, sendo o material biológico coletado na admissão, no primeiro dia 1 e em dias consecutivos até a alta da UTI. Foram alocados 151 pacientes, divididos em três grupos: não IRA (60), IRA após a admissão (35) e IRA na admissão (60). A cistatina C urinária não apresentou nenhum valor diagnóstico nos dias que antecederam ao diagnóstico de IRA pela creatinina sérica ($AUC < 0,50$). Além disso, as cistatinas C plasmática e urinária, no primeiro dia de diagnóstico de IRA, foram pobres preditores da necessidade de TRS ($AUC = 0,66$).

1.5 Bioquímica e microscopia urinária

Apesar de os biomarcadores precoces serem promissores no diagnóstico da IRA, são necessários mais estudos que comprovem sua validação na prática clínica. A urinálise está disponível desde do século XVII, tendo sido aprimorada no século XIX, com a microscopia e a bioquímica urinária, que têm seu papel determinante no diagnóstico de várias patologias renais, como: síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, infecção urinária, entre outras¹²⁵.

1.5.1 *Fração de excreção do sódio - FeNa*

A fração de excreção do sódio (FeNa) foi umas das primeiras análises químicas utilizadas, para diferenciar a IRA pré-renal da NTA, e tem como base a premissa de que túbulos intactos reabsorvem sódio na pré-renal, enquanto os túbulos lesionados não – como na NTA ¹²⁶.

1.5.2 *Fração de excreção de ureia - FeU*

A fração de excreção de ureia (FeU) baseia-se na mesma premissa da FeNa, exceto que a reabsorção da ureia é menos afetada por diuréticos de alça e tiazídicos, que atuam distalmente para o túbulo proximal (o principal sítio de reabsorção da ureia) ¹²⁶.

A diferenciação de IRA pré-renal e IRA transitória da NTA não foi validada em pacientes criticamente enfermos, por meio de índices urinários, tais como fração de excreção de sódio ou ureia ¹²⁷.

O estudo de Pons et al. ¹²⁸ é importante porque confirma a capacidade de diagnóstico ou prognóstico limitado de bioquímica urinária em cuidados críticos e também porque desafia o paradigma da IRA pré-renal. E, provavelmente, não existem formas de como conceituá-los classicamente: IRA pré-renal da NTA.

1.5.3 *Microscopia urinária e score*

Um teste de laboratório consagrado pelo tempo para avaliar IRA é a microscopia de urina. Chawla et al. desenvolveram novo score com o objetivo de padronizar a análise do sedimento urinário. O score foi testado em 30 pacientes com suspeita clínica de NTA. O sedimento urinário foi analisado em relação aos desfechos em 18 pacientes com NTA. Os pacientes com score maior apresentavam menor taxa de recuperação renal quando comparados com aqueles com menor score ¹²⁹.

Em estudo com 51 pacientes com IRA, Marcussen et al.¹³⁰ relataram que pacientes com NTA tinham número maior de cilindros do que aqueles com IRA sem NTA. Os 12 pacientes que necessitaram de diálise possuíam maior quantidade de diferentes tipos de cilindros. Os investigadores demonstraram que a microscopia urinária pode ser útil em estabelecer o diagnóstico, como, também, predizer a gravidade da IRA.

Em estudo prospectivo de coorte conduzido com 249 pacientes, foram analisados os biomarcadores NGAL, KIM-1 e IL18 e foram determinados FeNa, FeUreia e escore de microscopia. No resultado, a FeNa e a FeUrea não foram úteis; já a determinação de IRA, no primeiro dia, pelos biomarcadores na urina e pela microscopia, melhorou significativamente a determinação do prognóstico clínico, indicando sua utilidade potencial na prática clínica atual¹³¹.

O uso rotineiro da bioquímica urinária não é uma ferramenta de diagnóstico ou prognóstico clinicamente útil em pacientes críticos, doentes em risco ou com IRA¹³¹.

No entanto, a avaliação da microscopia urinária foi eficaz na discriminação da IRA séptica da não séptica, no estudo de Prowle et al.¹³² avaliando 83 pacientes críticos. Além disso, o escore da microscopia urinária discriminou a gravidade da IRA e previu o agravamento IRA, com necessidade de TRS e mortalidade em pacientes criticamente enfermos.

Perazella e Coca¹²⁶ propõem um diagnóstico diferencial, baseado em padrões clínicos urinários disponíveis, como a microscopia urinária (Escala de Sedimento Urinário) associada com os novos biomarcadores precoces na definição do diagnóstico da IRA, assim como no prognóstico da IRA, na classificação de gravidade, na necessidade de terapia renal substitutiva e na morte.

1.6 Índices prognósticos na admissão dos pacientes na UTI após o transplante hepático

Segundo publicação, de dezembro de 2015, da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), havia cerca de 2.634 pessoas na lista de espera e 1.809 transplantes hepáticos realizados; esta diferença implica em pacientes cada vez mais graves e com maior índice de mortalidade. Neste mesmo período, 825 pacientes morreram na lista de espera de transplante hepático ¹³³.

Portanto, no nosso estudo, além da avaliação do biomarcador precoce NGAL, bioquímica e microscopia urinária; também foi analisada a gravidade dos pacientes submetidos ao transplante hepático na admissão da UTI. Para isto, foram utilizados índices prognósticos, como: *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3) e *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA). Para avaliar a comorbidade, foram utilizados o escore de *Charlson Comorbidity* e o escore do *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS).

O SAPS 3 – Escore Fisiológico Agudo Simplificado (*Simplified Acute Physiology Score*) – foi utilizado para avaliar a gravidade dos pacientes e para estabelecer um índice preditivo de mortalidade para pacientes admitidos na UTI. Criado em 1993, por Le Gall, Lemeshov e Saulnier, é composto de 20 variáveis que oscilam de 0 a 163 pontos. A última versão foi publicada em 2005, sendo a utilizada neste estudo ¹³⁴.

O SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*) é um método que descreve a disfunção/falência orgânica ao longo do tempo. Analisa 6 sistemas orgânicos, graduando entre 0 e 4 pontos, de acordo com o grau de disfunção orgânica/falência ¹³⁵.

O *Charlson Comorbidity* é um índice preditivo de mortalidade em dez anos, nos pacientes que têm uma gama de comorbidades. No total, são 22 itens e, em cada item, é atribuída a pontuação de 1 a 6 – dependendo do risco de morrer associado a cada um ¹³⁶.

O CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) é utilizado para auxiliar no diagnóstico clínico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) ¹³⁷. Foi avaliado o CPIS, visto que, no pós-operatório de transplante hepático, a

PAV pode ocorrer e evoluir para piores desfechos como a sepse e a mortalidade.

O critério de alocação do transplante hepático pelo MELD, associado à baixa oferta de órgãos viáveis para transplante, tornam a situação crítica, com pacientes muito graves e, conseqüentemente, com comprometimento renal antes mesmo do transplante. A injúria renal continua durante a cirurgia e no pós-operatório, refletindo alta incidência de IRA após o transplante hepático.

O diagnóstico de IRA após o transplante afeta os resultados desses pacientes em curto prazo (aumento de tempo de internação: UTI e hospitalar, com necessidade de TRS intra-hospitalar, elevando o custo e a mortalidade) e a longo prazo (diminuindo: a sobrevivência do enxerto e do paciente, diminuindo a TFG, e desencadeando o desenvolvimento de DRC). Devido à baixa sensibilidade e especificidade da creatinina, há esforços contínuos para melhorar o diagnóstico precoce de IRA, com biomarcadores promissores como o NGAL.

O biomarcador ideal deverá ter detecção precoce de IRA, identificação do mecanismo de lesão, avaliação do local e da gravidade da lesão, assim como deve avaliar desfechos como: predição do diagnóstico/gravidade da IRA, necessidade de TRS e mortalidade. O NGAL vem sendo utilizado em inúmeros cenários clínicos na avaliação da predição da IRA e, por isto, foi o biomarcador utilizado neste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar se o padrão de elevação do NGAL urinário (UNGAL) e do plasmático (PNGAL) – durante os períodos analisados (pré-operatório, antes da indução anestésica (1), após a reperfusão portal (2), 6 horas após a cirurgia (3), 18 horas após a cirurgia (4), e 24 (5) e 48 horas (6) após o transplante de fígado) – pode prever o diagnóstico da IRA.

2.2 Objetivos secundários

1. Avaliar se o padrão de elevação do NGAL urinário (UNGAL) e do plasmático (PNGAL) – durante os períodos analisados (pré-operatório, antes da indução anestésica (1), após a reperfusão portal (2), 6 horas após a cirurgia (3), 18 horas após a cirurgia (4), e 24 (5) e 48 horas (6) após o transplante de fígado) – pode prever a gravidade da IRA, a necessidade de TRS e a mortalidade.
 2. Avaliar se a bioquímica urinária (FeNa, FeU, FeK e SIDU) e o padrão microscópio urinário podem ajudar no diagnóstico da IRA, no perioperatório de transplante hepático.
 3. Avaliar a frequência e a evolução dos pacientes que apresentam biomarcadores positivos sem elevação dos níveis de creatinina plasmática, biomarcador positivo (BM+) e creatinina negativa (Cr-), em relação aos grupos BM+/Cr+, BM-/Cr- e BM-/Cr+.
 4. Avaliar se os métodos tradicionais na determinação da IRA, como a bioquímica urinária (FeNa) e o padrão microscópio urinário, em associação com os recentes UNGAL e PNGAL, podem ajudar na determinação do diagnóstico da IRA, no pós-operatório de transplante hepático.
-

3 PROTOCOLO DE ESTUDO

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, observacional e prospectivo, que foi realizado em pacientes no perioperatório de transplante hepático. Acompanhamos os pacientes maiores de 18 anos, no pré, no intra e no pós-operatórios de transplante hepático. Os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram acompanhados após sua inclusão no estudo. Seis amostras de sangue e urina foram colhidas no pré, no intra e no pós-operatórios, para a avaliação de microscopia, bioquímica urinária, creatinina e biomarcadores precoces de injúria renal aguda.

3.2 Seleção da amostra

O protocolo foi apresentado aos pacientes maiores de 18 anos, no pré-operatório de transplante hepático, que possuíam os critérios de inclusão e não tinham os critérios de exclusão, sendo que os que aceitaram em participar deste estudo assinaram o TCLE. Em caso de impossibilidade física ou mental, o TCLE foi assinado por um representante legal.

3.2.1 *Critérios de inclusão*

- Idade maior do que 18 anos.
- Pacientes ativos em lista de espera de transplante hepático.
- Assinatura do TCLE.

3.2.2 *Critérios de exclusão*

- Retransplante de fígado.
 - Transplantes combinados.
 - Transplantados renais.
-

- Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) dialítica.
- Pacientes anúricos.
- Pacientes em tratamento dialítico no pré-operatório de transplante hepático.

3.3 Cálculo da amostra

O cálculo da amostra foi baseado no objetivo principal do estudo, de avaliar se o padrão de elevação do NGAL pode preceder o diagnóstico da IRA baseado na creatinina.

Baseados em estudos epidemiológicos em transplante hepático, e aplicando-se o critério da creatinina sérica da classificação de KDIGO, estimamos que a incidência de IRA na população de pacientes críticos com critérios de alto risco seria de 70% em 7 dias. Os estudos experimentais e alguns estudos clínicos comparando o tempo para diagnóstico da IRA mostram que os biomarcadores precoces apresentam elevação entre 24 e 48 horas antes da creatinina sérica em pacientes que evoluem com injúria renal. Com esses dados, calculamos que, para mostrar a diferença de, pelo menos, 1 dia entre o diagnóstico baseado em biomarcadores precoces (60% da população nas primeiras 24/48h) e a classificação atual (30% da população nas primeiras 24/48h), baseada na creatinina sérica, em 25% dos pacientes com IRA, com poder de 80% e erro alfa de 0,05, precisaríamos incluir 101 pacientes no estudo.

3.4 Aspectos éticos

Este estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Antes do início da apresentação do instrumento de pesquisa, a pesquisadora explicou aos pacientes ou a seu representante legal a finalidade e a relevância do estudo, sendo enfatizado que a recusa do paciente não implicaria em qualquer prejuízo ao seu tratamento. Assim, foi obtido o consentimento dos pacientes (Anexo 1) que concordaram em participar da pesquisa. Após assinatura do

TCLE, a história clínica do paciente foi coletada, com base nas informações do prontuário.

O protocolo foi registrado no *Clinical Trials*, estando disponível em <https://clinicaltrials.gov> pelo identificador NCT 02095431 desde março de 2014, conforme Anexo 2.

3.5 Avaliação dos pacientes de transplante hepático

A inclusão dos pacientes maiores de 18 anos ocorreu em dois momentos:

1. No ambulatório do fígado (Prédio dos Ambulatórios, 4º. andar), foram abordados pacientes ativos em lista de espera de transplante de fígado do HCFMUSP que apresentaram o MELD maior do que 15, não demonstraram nenhum dos critérios de exclusão e assinaram o TCLE. Foi realizada visita eletiva, todas às quintas-feiras, às 14 horas, quando os pacientes passavam em consulta de rotina na Coordenação do Transplante para a atualização do MELD ou inclusão na lista.
2. No pré-operatório de transplante hepático, pacientes internados, que se encontravam ativos na lista de espera de transplante hepático, foram incluídos como prioridade, não abordados anteriormente no ambulatório, não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão e assinaram o TCLE.

3.6 Coleta de dados do paciente

3.6.1 Perioperatório

Após assinatura do TCLE, foram coletados, do prontuário médico, dados relativos à história, aos antecedentes e às comorbidades do paciente. Dados laboratoriais e clínicos foram registrados em folha específica, conforme o protocolo (Anexo 3). As amostras de sangue e urina foram coletadas através

de dispositivos comuns para a monitorização hemodinâmica destes pacientes; o sangue, através de cateter venoso central (CVC) ou pressão arterial invasiva (PAI), e a urina, através do cateter vesical de demora (CVD), ambos procedimentos rotineiros para o transplante de fígado.

3.6.2 *Durante a internação*

Após o período de coleta de amostras de sangue e urina, dados laboratoriais, referentes à função renal e à diurese, foram anotados no prontuário, diariamente, pelo período de sete dias. Resultados de exames de rotina e fatores associados à terapêutica foram também registrados durante a internação hospitalar e até a alta ou o óbito. A etiologia presumível da IRA, de acordo com o médico nefrologista ou intensivista, foi anotada.

3.6.3 *Após a alta hospitalar*

O acompanhamento das funções renal e hepática, após a alta hospitalar, foi realizado através do prontuário eletrônico em até um ano após o transplante. As seguintes informações foram anotadas:

1. Data de alta da UTI e do hospital.
2. Necessidade de diálise em UTI e no hospital.
3. Função renal na alta da UTI e do hospital.
4. Mortalidade na UTI, hospitalar, em 30 e 60 dias da internação.

As informações coletadas foram armazenadas no programa Red Cap. Os modelos de formulários de coleta estão no Anexo 3.

3.7 Coleta específica do protocolo

3.7.1 Coleta de material biológico e encaminhamento

Foram coletadas seis amostras de sangue e urina após inclusão da pesquisa:

- 1° - no pré-operatório: antes da indução anestésica
- 2° - no intraoperatório: após a reperusão portal
- 3° - no pós-operatório: 6 horas após o término da cirurgia
- 4° - no pós-operatório: 18 horas após a cirurgia
- 5° - no pós-operatório: 24 horas após a cirurgia
- 6° - no pós-operatório: 48 horas após a cirurgia

A coleta foi realizada utilizando-se 4 tubos roxos, totalizando 16 ml de sangue, e 4 frascos tipo Falcon de urina, totalizando 30ml de urina. A coleta de sangue foi realizada por dispositivos venosos como PAI ou CVC, respeitando normas de antisepsia e isolamento de contato dos pacientes. A urina coletada, pelo CVD, foi de diurese recente, foi recomendada a retirada da urina do frasco, para a coleta de uma nova urina. Após cada coleta, o material foi mantido no gelo até o encaminhamento ao laboratório.

Três frascos de urina tipo Falcon foram encaminhados ao Laboratório Central, no 2º. andar do Prédio dos Ambulatórios. No pedido, foram solicitadas bioquímica urinária (creatinina, ureia, Na, K, P e Cl) e osmolaridade urinária, padrão microscópico (Urina tipo 1). O pedido foi identificado com o carimbo vermelho do protocolo PR 982.

3.7.2 Preparo do material para armazenamento

As amostras de sangue e urina foram centrifugadas no Laboratório da Nefrologia (5º. andar do PAMB) para remoção de componentes celulares,

detritos e sobrenadante. O sangue foi centrifugado à velocidade de 3.000 rpm por 15 minutos, enquanto a urina foi à velocidade de 1.000 rpm por 10 minutos. Após a centrifugação, o material foi aspirado com uma pipeta pequena e foi colocado em 8 ependorfs, sendo 4 de plasma e 4 de urina. Os tubos não foram preenchidos até o topo, evitando a abertura do frasco após o congelamento. Todas as amostras foram previamente identificadas com nome e sobrenome, tipo de material (plasma ou urina), número da coleta (1 a 6) e data da obtenção da amostra.

O material (ependorf) foi encaminhado ao refrigerador -80 °C, localizado no 7º. andar, na sala de Pesquisa do Transplante Renal, com sua localização identificada na planilha de controle das caixas.

O material ficou armazenado por prazo máximo de 6 meses até a análise dos biomarcadores.

Foi preparado um manual de procedimento operacional padrão (POP) para os participantes diretos e indiretos do processo, para a manutenção de padrão de qualidade na execução do estudo (Anexo 4).

Os resultados destas análises não foram avaliados durante o período de acompanhamento e não afetaram o cuidado médico do paciente.

3.7.3 *Dosagem do NGAL sérico e urinário*

O NGAL Test™ (Bioporto, Gentofte, Dinamarca) é um imunoensaio turbidimétrico com aumento de partículas reforçadas (PETIA - particle-enhance turbidimetric immunoassay; NGAL Test™; Bioporto Diagnosis A/S) para a quantificação de NGAL na urina humana, plasma com heparina e EDTA em uma variedade de analisadores automatizados de química clínica. As amostras foram processadas no analisador automático Labmax 560 no Laboratório Labtest (Lagoa Santa, MG, Brasil) de acordo com as recomendações do fabricante.

No analisador automático Labmax 560, 3 µL da amostra (plasma ou urina) do paciente foram automaticamente misturados com 150 µL de solução tampão (R1). Após curta incubação, de 300 segundos a 37 °C, foi iniciada a

adição de 50 µL, a partir de uma suspensão do reagente (R2), que contém micropartículas de poliestireno revestidas com anticorpos monoclonais para NGAL humano. A presença de NGAL na amostra provoca a agregação de imunopartículas (turvação), sendo quantificada pela perda de intensidade da luz transmitida devido às propriedades de dispersão das partículas agregadas. A reação de absorção da luz foi medida a 570 nm, a cada 15 e 300 segundos após a adição de R2.

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

A concentração de NGAL na amostra foi então calculada por interpolação em uma curva de calibração estabelecida; utilizaram-se solução de cloreto de sódio 0,85% (salina), como branco, e cinco calibradores, que compõem o produto Calibra NGAL Ref. 367, nas concentrações de 150, 600, 1.500, 3.000 e 5.000 ng/mL. Os resultados dos testes são relatados em ng/ml.

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

As amostras, então, foram ensaiadas para a determinação de NGAL; aquelas que apresentavam valores superiores ao último ponto de calibração N5000 ng/mL foram diluídas em 1:10 com solução salina, reensaiadas e, então, a concentração foi multiplicada pelo fator de diluição para recuperar o valor exato do analito.

3.7.4 Dosagem da creatinina pelo método de Jaffé

As creatininas séricas e urinárias apresentadas no estudo, para o diagnóstico da IRA, e outras apresentações, exceto por período de coleta,

foram determinadas pelo método de ensaio colorimétrico cinético baseado no método de Jaffé.

O sangue foi coletado em tubo sem anticoagulante com ou sem gel com capacidade de 4 a 5 ml (tampa vermelha ou amarela). O volume mínimo para a análise foi de 3,0 ml de sangue. O transporte foi realizado à temperatura ambiente, tendo estabilidade de até 48 horas entre 15 e 25 °C.

A diurese foi coletada no frasco de urina com o volume mínimo ideal de 10 ml. A urina foi coletada em pacientes que possuíam CVD e volume de diurese suficiente para realizar a análise. Toda coleta de urina foi realizada de uma urina recente. O transporte foi realizado no gelóx até o Laboratório Central, imediatamente após a coleta.

A descrição do ensaio colorimétrico cinético foi baseada no método Jaffé: numa solução alcalina, a creatinina forma um complexo amarelo-avermelhado com picrato. A taxa de formação do corante é proporcional à concentração de creatinina na amostra. Os ensaios que utilizam "rate-blanking" minimizam a interferência por bilirrubina. Para corrigir a reação não específica causada pelos cromogênios pseudocreatinínicos, incluindo proteínas e cetonas, os resultados para soro ou plasma são corrigidos em - 0,3 mg/dL.

O reagente utilizado foi um kit da Roche (artigo nº 06407137190). O analisador foi o Cobas c720 da Roche.

As análises foram dosadas no Laboratório Central, o qual tem inúmeras certificações de qualidade nacionais (NBR ISSO 9001, OHSAS 18001, NBR ISSO 14001) e internacionais (*The International Certification Network* e *College of American Pathologists*), vigentes durante a realização do estudo, validando os resultados da análise.

3.7.5 Dosagem da creatinina pelo método de quimioluminescência

As creatininas séricas das coletas (pré-operatório, após a reperfusão portal, 6, 18, 24 e 48 horas após a cirurgia) foram determinadas pelo método de quimioluminescência no equipamento Olympus. Todos os dias, foi passado

o controle da seguinte forma: nível 1 = 1,66 - 2,34, o valor encontrado foi de 1,94mg/dl; nível 2 = 4,71 - 5,89, o valor encontrado foi de 5,17 mg/dl.

Os reagentes utilizados para análise por quimioluminescência foram:

Reagente A: solução contendo creatinase 36 kU/l, sarcosina oxidase 11 kU/l, catalase 300 kU/l, ascorbato oxidase 3 kU/l e tampão Goods 20 mmol/l pH 8,2 com N-etil-N-2- hidroxi-3-sulfopropil-3-metilanilina (TOOS) 1 mmol/l. B.

Reagente B: solução contendo 4-aminofenazona (4-AF) 4 mmol/l, creatinase 370 kU/l, peroxidase 15 kU/l, azida de sódio 0,8 g/l e tampão 20 mmol/l pH 8,0

3.7.6 *Dosagem da bioquímica e microscopia urinária*

A urina foi coletada no frasco de urina com o volume mínimo ideal de 10 ml para cada análise (bioquímica e microscopia) e mais 10 ml isolado somente para análise da osmolaridade. A urina foi coletada em pacientes que possuíam CVD e volume de urina suficiente para realizar a análise. Toda coleta de urina foi realizada de uma urina recente. O transporte foi realizado no gelóx até o laboratório central, imediatamente após a coleta.

As análises da bioquímica e microscopia urinária foram realizadas no Laboratório Central do HCFMUSP.

Os materiais utilizados para análise da osmolaridade foram: ponteiras e cotonetes específicos do equipamento (descartáveis) e micropipeta específica do equipamento. O método foi o abaixamento crioscópico, no equipamento osmômetro da Advanced Instruments, modelo 3320.

Para microscopia urinária, foi utilizada a técnica de microscopia óptica comum (campo claro/contraste de fase), no analisador de microscopia de campo claro da Olympus, modelo CX41. Os materiais utilizados foram: tubo cônico do kit de coleta de urina, lâminas, lamínulas de vidro, ponteiras descartáveis, micropipetas automáticas 50uL.

Na análise da bioquímica urinária para dosagem de potássio (K), sódio (Na) e cloro (Cl), foi utilizada a técnica de eletrodo íon seletivo indireto no

analisador Cobas, modelo ISE, utilizando o kit da Roche; para avaliação do fósforo (P), foi utilizada a técnica de molibdato UV no analisador Cobas, modelo c720, utilizando o kit da Roche; e, para avaliação da ureia, foi utilizado o método cinético UV com ação da uréase, no analisador Cobas, modelo c720, utilizando o kit da Roche.

3.8 Desfechos

3.8.1 Primário

O desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de IRA baseado nos biomarcadores precoces precedendo o desenvolvimento de IRA pela creatinina.

3.8.1.1 Diagnóstico de IRA

Foi utilizada a classificação de KDIGO (pág. 10) para determinar a presença de IRA no período pré-operatório. Foi utilizada a creatinina de referência, o menor valor da última semana antes do transplante e, na ausência deste valor, foi utilizada creatinina do pré-operatório como referência.

3.8.1.2 Tempo para diagnóstico de IRA no perioperatório

Foi utilizada a creatinina analisada pela quimioluminescência para comparar o tempo para diagnóstico de IRA pelos biomarcadores e pela creatinina. Para determinação do diagnóstico de IRA pela creatinina, foi utilizada a definição de KDIGO. Para diagnóstico pelos biomarcadores foi utilizado o valor de corte p.

3.8.2 Secundários

- Desenvolvimento de IRA baseado na creatinina.
- Progressão da IRA pelo critério do KDIGO.
- Necessidade de TRS durante internação hospitalar.
- Recuperação da função renal após início de TRS durante internação hospitalar.
- Desenvolvimento de DRC durante internação hospitalar.
- Mortalidade hospitalar em 30 dias.
- Mortalidade após 3, 6 e 12 meses pós-alta hospitalar.

3.9 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em número (%) e as variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão, as variáveis não-paramétricas foram expressas como mediana e percentis de 25-75.

A distribuição gaussiana foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a correlação (análise) da variável contínua com distribuição normal, utilizou-se o teste t ou teste de Pearson e, para variáveis contínuas com distribuição não-normal, utilizamos o teste de Mann-Whitney (Wilcoxon rank) ou o teste de Spearman. Os dados categóricos foram comparados utilizando qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados com significância estatística. Para calcular a sensibilidade e a especificidade para as medições NGAL em valores de corte variáveis, foi gerada uma curva de característica de operação de receptor convencional (ROC) e a área sob a curva (AUC) foi calculada para quantificar a precisão de NGAL como biomarcador para predição da IRA, da gravidade, da necessidade TRS e da mortalidade. O intervalo de confiança (IC) de 95% foi demonstrado nos resultados

O modelo de regressão logística múltipla para análise do objetivo três do estudo, em dados binários dos modelos lineares, foi determinado para cada variável (FeNa, FeUreia, Cilindros, PNGAL e UNGAL), pelo valor máximo, alcançado nos períodos (pré-operatório, intraoperatório, 6, 18, 24 e 48 horas

após a cirurgia). Após, foi realizada uma classificação de percentil para as variáveis de FeNa, FeUreia, UNGAL e PNGAL (1, 2,3 e 4), baseada no próprio estudo, sendo atribuído 1 ao mínimo e 4 ao máximo. Para a variável da microscopia urinária, os cilindros foram classificados em 0 (ausente ou presença de cilindros hialinos), 1 (raros cilindros granulosos) e 2 (alguns ou numerosos cilindros granulosos, leucocitários, epiteliais). As variáveis relacionadas aos desfechos foram expressas através de *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. As análises foram realizadas no *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20 (Chicago, Illinois).

4 RESULTADOS

4.1 Rastreamento

A inclusão dos pacientes, elegíveis para o estudo, foi realizada em dois momentos: no ambulatório do fígado, abordando os pacientes ativos em lista de espera de transplante de fígado com MELD maior do que 15, e no pré-operatório, nos pacientes incluídos como prioridade, não abordados anteriormente no ambulatório. O TCLE foi coletado para todos os pacientes que aceitaram participar do estudo.

De junho de 2013 a junho de 2015, 189 pacientes foram submetidos a transplante de fígado (Figura 1). Dos 138 pacientes elegíveis para o estudo, 100 pacientes foram incluídos nele.

FONTE: Elaborado pela autora.

Figura 1 - Diagrama demonstrando os motivos de exclusão no protocolo

Dos 189 pacientes submetidos a transplante hepático no período, 21 estavam em diálise pré-transplante, 18 eram retransplante, 7 foram submetido a transplante duplo e 3 apresentavam doença renal crônica. Entre 138 pacientes elegíveis para o estudo, com 16 houve problema na comunicação da coordenação do transplante com a pesquisadora executante, em 13 casos o laboratório da

nefrologia, responsável pelo preparo das amostras, estava fechado, 3 pacientes se recusaram a participar do estudo e 6 não tinham familiar responsável para assinar o TCLE.

4.1.1 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA

O diagnóstico da IRA foi realizado pelo critério do KDIGO, baseado apenas no critério da creatinina sérica: aumento de 0,3mg/dl em 48 horas ou >1,5 do valor de referência em 7 dias.

Foram diagnosticados 85 pacientes (85%) com IRA na primeira semana pelo critério KDIGO baseado na creatinina sérica.

FONTE: Elaborado pela autora

Figura 2 - Pacientes incluídos e o diagnóstico de IRA

Dos 85 casos de IRA durante a primeira semana do pós-operatório, 34 já tinham o diagnóstico no pré-operatório (baseado na creatinina dos últimos 7 dias antes da cirurgia). Das 34 IRA no pré-operatório, 23 (67,6%) eram KDIGO 1, 6 (17%) KDIGO 2 e 5 (15%) KDIGO 3.

4.1.2 Avaliação dos pacientes com IRA no pré-operatório

Tabela 1 - Bioquímica sérica e urinária dos pacientes, de acordo com o diagnóstico de IRA no período pré-operatório do transplante hepático

	Total	não IRA pré-op.	IRA pré-op.	p
Sódio urinário	78,71 (+/- 61,42)	89,44 (+/- 64)	54,81 (+/- 47)	0,01
Osmolaridade urinária	507 (+/- 139)	509,74 (+/- 149)	500,81 (+/- 112)	0,91
FeNa	0,55 (+/- 1,39)	0,63 (+/- 1,67)	0,39 (+/- 0,52)	0,86
Ureia/creatinina	8,74 (+/- 8,07)	9,58 (+/- 8,47)	7,13 (+/- 7,07)	0,53
Creatinina urinária/ Scr	1,01 (+/- 0,87)	1,16 (+/- 0,98)	0,84 (+/- 0,49)	0,26

NOTA: Os dados são expressos conforme sua distribuição: representado em média (DP+/-).

FONTE: Elaborado pela autora.

Foi analisada, conforme a Tabela 1, a função tubular destes pacientes com o diagnóstico de IRA no pré-operatório, de acordo com a creatinina referência. Os resultados sugerem o diagnóstico de IRA funcional, com baixo Na U e FeNa.

4.1.3 Classificação dos pacientes incluídos em relação à definição do grupo de IRA

Os grupos foram classificados de acordo com o KDIGO máximo atingido na primeira semana de pós-operatório. O KDIGO máximo atingido nos 7 dias pós-operatórios foram: KDIGO 1 (26; 31%) KDIGO 2 (23; 27%) e KDIGO 3 (36; 42%). O grupo não IRA foi definido como KDIGO 0 e 1 e o grupo IRA, como KDIGO 2 e 3. Conforme a Figura 3:

FONTE: Elaborado pela autora.

Figura 3 - Definição do grupo de IRA no estudo

4.1.4 Classificação dos pacientes com IRA pelo KDIGO baseado na creatinina e pelo biomarcadores PNGAL e UNGAL no pré-operatório de transplante hepático

As creatininas séricas das coletas (pré-operatório, intraoperatório, 6, 18, 24 e 48 horas após a cirurgia) foram determinadas pelo método de quimioluminescência; as outras creatininas representadas no estudo foram analisadas pelo método de Jaffé. Na análise do diagnóstico da IRA, a creatinina pelo método de Jaffé foi a considerada.

Como a creatinina de referência para determinação de tempo para diagnóstico da IRA foi simultânea à coleta dos biomarcadores, esses 34 pacientes com IRA no pré-operatório foram incluídos no estudo. Nesses pacientes, foram avaliados a elevação da gravidade da creatinina sérica e o padrão de elevação do biomarcador em relação aos desfechos, à necessidade de diálise e à mortalidade.

Tabela 2 - Diagnóstico da IRA pelo estadiamento KDIGO e diagnóstico da IRA pelo biomarcador no período pré-operatório do transplante hepático

KDIGO	100 (100)	PNGAL Positivo 44 (100)	UNGAL Positivo 25 (100)	PNGAL ou UNGAL Positivo 54 (100)
0	66 (66)	28 (36,6)	15 (60)	35 (64,8)
1	23 (23)	08 (18,2)	05 (20)	10 (18,5)
2	06 (06)	03 (6,8)	03 (12)	04 (7,4)
3	05 (05)	05 (11,4)	02 (08)	05 (9,3)

NOTA: Os dados são expressos como n (%). A positividade do PNGAL foi definida pelo valor de corte => 198 ng/ml e do UNGAL =>136 ng/ml. PNGAL (NGAL plasmático), UNGAL (NGAL urinário).

FONTE: Elaborado pela autora.

4.2 Características demográficas do grupo não IRA e IRA

Os resultados das características demográficas estão representados na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a sexo, IMC, raça e estado civil. O MELD funcional é determinado pela fórmula: 3,8 [log e bilirrubina sérica (mg/dl)] +11,2 [log INR] +9,6[log

creatinina sérica(mg/dl)] +6,4, enquanto o MELD do transplante é definido pelo valor da fórmula somado com as pontuações de situações especiais. Pacientes do grupo IRA são significativamente mais jovens e apresentam MELD funcional maior do que no grupo não IRA. Houve distribuições semelhantes quanto ao MELD do transplante de fígado.

Tabela 3 - Características demográficas dos grupos não IRA e IRA

	Total	não IRA	IRA	p
	100 (100)	41 (41)	59 (59)	
Idade	58 (12,25)	57 (11,97)	53 (12,34)	0,01
Sexo (M)	64 (64)	27 (42)	37 (58)	0,75
IMC	26 (4,38)	26 (3,5)	26,5 (4,9)	0,65
Raça				0,11
Branco	86 (86)	36 (42)	50 (58)	
Mulato	06 (06)	00 (0)	06 (100)	
Negro	06 (06)	04 (67)	02 (33)	
Amarelo	02 (02)	01 (50)	01 (50)	
Estado Civil				0,77
Casado	63 (63)	24 (38)	39 (62)	
Solteiro	21 (21)	10 (48)	11 (52)	
Amasiado	07 (07)	03 (43)	04 (57)	
Viúvo	05 (05)	03 (60)	02 (40)	
Divorciado	04 (04)	01 (25)	03 (75)	
MELD funcional	15 (11-19)	14 (10-17)	16 (12-22)	0,01
MELD transplante de fígado	29 (29-29)	29 (29-29)	29 (29 – 29)	0,96

NOTA: Os dados são expressos conforme sua distribuição: a distribuição normal foi idade e IMC representado em média (DP); as não paramétricas foram MELD funcional e MELD transplante de fígado, representadas em mediana (percentil 25 - 75); as demais estão representadas como n (%). O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. M (masculino), IMC (índice de massa corpórea).

FONTE: Elaborado pela autora.

Não houve diferença entre os grupo não IRA e IRA, de acordo com as comorbidades (Tabela 2).

Tabela 4 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme comorbidades

Comorbidades	Total	não IRA	IRA	p
Diabetes Mellitus	28 (28)	14 (50)	14 (50)	0,26
Ex-Tabagismo	28 (28)	10 (35,7)	18 (64,3)	0,48
Ex-Etilismo	22 (22)	09 (41)	13 (59)	0,97
Hipertensão Arterial Sistêmica	33 (33)	12 (36)	21 (64)	0,43
Hipotiroidismo	13 (13)	06 (46)	07 (54)	0,70

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

A creatinina basal dos pacientes apresentou distribuição semelhante entre os grupos IRA e não IRA. Em relação à TFG estimada pela equação MDRD e CKD-EPI, o grupo com IRA apresentava, já no período pré-operatório, valor significativamente mais baixo do que o grupo não IRA (Tabela 4).

Tabela 5 - Avaliação da função renal conforme distribuição dos grupos não IRA e IRA

	Total	não IRA	IRA	p
Scr pré-operatório mg/dL	1,14 (0,59)	0,90 (0,37)	1,29 (,66)	<0,0001
TFG pré-op. -CKD EPI	78,25	93,50	69,40	0,013
ml/min	(52,25 – 99,40)	(68,1 – 105,5)	(45,2 – 97,60)	
TFG pré-op. -MDRD	78,80	96,80	68,30	0,004
ml/min	(50,95 – 107,80)	(71,45 – 115,80)	(44,80 – 98,10)	

NOTA: Os dados são expressos conforme sua distribuição: paramétricas representado em média (DP+/-) e não paramétricas mediana e percentil (25 – 75). CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

FONTE: Elaborado pela autora.

A causa da insuficiência hepática mais prevalente no grupo é o vírus da hepatite C, representando 46 casos (46%), seguida da cirrose alcoólica, com 13 casos (13%), e da cirrose criptogênica, com 12 casos (12%), representando mais de 70% das patologias do transplante de fígado.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 1 - Causas principais de insuficiência hepática para o transplante

Tabela 6 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme as causas principais de insuficiência hepática para o transplante

Insuficiência hepática para transplante	Total	não IRA	IRA	p
Vírus da hepatite C	46 (46)	17 (37)	24 (63)	0,44
Cirrose alcoólica	13 (13)	06 (46)	07 (54)	0,68
Cirrose criptogênica	12 (12)	05 (42)	07 (58)	0,96
Hepatite aguda grave	06 (06)	03 (50)	03 (50)	0,64
Vírus da hepatite B	04 (04)	02 (50)	02 (50)	0,70
Cirrose biliar primária	03 (03)	02 (67)	01 (33)	0,35
Hepatocarcinoma	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,79
Síndrome de Budd Chiari	02 (02)	00 (00)	02 (100)	0,23
Colangite esclerosante primária	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,23
Hepatite autoimune	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,79
Cirrose biliar secundária	02 (02)	02 (100)	00 (00)	0,08
Atresia de vias biliares	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,79
Hemacromatose	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,40
Esteato hepatite Não Alcoólica	01 (01)	01 (50)	01 (50)	0,40
Doença de Wilson	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,40
Doença hepática policística	01 (01)	01 (100)	00 (00)	0,22

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

Além da causa principal de insuficiência hepática, alguns pacientes apresentam mais do que uma patologia responsável pela doença, como nos casos do hepatocarcinoma.

O número de hepatocarcinoma associado com outra doença hepática terminal foi de 44 casos; sendo, no total desta coorte, 46 casos de hepatocarcinoma, nos quais 25 (54%) no grupo não IRA e 21 (46%) no grupo IRA, com p de 0,01.

4.3 Biomarcador NGAL plasmático e urinário e diagnóstico da IRA no perioperatório de transplante hepático

Foi avaliada a hipótese se o padrão de elevação do NGAL urinário (UNGAL) e do NGAL plasmático (PNGAL), durante os períodos analisados (pré-operatório antes da indução anestésica (1), após a reperusão portal (2), 6 (3), 18 (4), 24 (5) e 48 (6) horas após o transplante hepático), pode predizer o diagnóstico de IRA no período pós-operatório.

4.3.1 O NGAL plasmático e os grupos não IRA e IRA no perioperatório do transplante hepático

O PNGAL apresenta uma elevação e pico precoce em pacientes com diagnóstico de IRA pela creatinina sérica. O PNGAL no período intraoperatório, apesar de mais elevado no grupo IRA, não apresenta diferença significativa. No período seguinte, seis horas após o transplante, a diferença alcança significância estatística (p 0,01). Dezoito horas após o transplante, temos aumento de 1,91 vezes entre a mediana de 170 ng/ml no grupo não-IRA *versus* 326 ng/ml no IRA. Vinte e quatro horas após o transplante, apresenta-se mediana de 156 ng/ml no grupo não IRA *versus* 356 ng/ml no grupo IRA – aumento de 2,28 vezes, com $p < 0,0001$.

Tabela 7 - O PNGAL e os grupos não IRA e IRA por período de coleta

		Pre-op. N=95	Intra-op. N=86	6 horas após Tx N=90	18 horas após Tx N=87	24 horas após Tx N=86	48 horas após Tx N=74	Delta máximo N=100
P N G A L	Total	167 (100 – 304)	221 (130 – 377)	234 (111 – 405)	262 (151 – 518)	311 (152 – 596)	281 (122 – 485)	451 (235 – 756)
	não IRA	172 (102 – 331)	196 (117 – 310)	138 (93 – 282)	170 (117 – 252)	156 (113 – 243)	116 (89 – 221)	304 (170 – 515)
	IRA	185 (114 – 287)	232 (158 – 364)	265 (177 – 429)	326 (180 – 616)	356 (215 – 666)	369 (235 – 535)	429 (283 – 737)
	p	0,79	0,2	0,01	0,001	<0,0001	<0,0001	0,007

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

No nosso estudo, o PNGAL foi capaz de determinar o diagnóstico de IRA pela ROC área sob a curva (AUC) seis horas após a cirurgia, com 0,69 (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,54 – 0,83) e p 0,01 (tabela 8). Dezoito horas após o transplante, a AUC foi de 0,74 (IC 95%: 0,60 – 0,88), com valores de corte de 198 ng/ml para a sensibilidade 87%, especificidade 71%, valor preditivo positivo (VPP) de 0,81 e valor preditivo negativo (VPN) de 0,79.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 2 – Diagrama de caixa o valor do PNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 18 horas após o transplante

Tabela 8 - Performance do PNGAL no diagnóstico da IRA, por período de coleta

PNGAL	Valor de corte	S	E	Youden's Index (J)	VPP	VPN	AUC
Pré-op.	114,75	0,76	0,48	0,36	0,68	0,58	0,60 (0,44 – 0,77)
Intra-op.	154,65	0,79	0,48	0,38	0,69	0,61	0,59 (0,44 – 0,75)
6 horas	160,45	0,79	0,62	0,49	0,75	0,67	0,69 (0,54 – 0,83)
18 horas	198,75	0,87	0,71	0,62	0,81	0,79	0,74 (0,60 – 0,88)
24 horas	192,75	0,87	0,71	0,62	0,81	0,79	0,81 (0,68 – 0,94)
48 horas	183,15	0,87	0,71	0,62	0,81	0,79	0,80 (0,67 – 0,94)
Delta máx.	309,16	0,79	0,52	0,41	0,70	0,63	0,68 (0,52 – 0,83)

NOTA: S (sensibilidade) E (especificidade), VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo) e AUC (área sob a curva) e o intervalo de confiança de IC (95%), ponto J Younden's Index (sensibilidade * especificidade).

FONTE: Elaborado pela autora.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 3 - Curva ROC para avaliar o diagnóstico da IRA e o PNGAL por período de coleta

4.3.2 O NGAL urinário dos grupos não IRA e IRA no perioperatório do transplante hepático

O UNGAL apresentou padrão de elevação mais precoce do que o PNGAL no diagnóstico de IRA; a excreção atingiu pico muito precoce durante o pré-operatório e houve aumento estatisticamente significativo no período intraoperatório – após reperfusão portal –, com uma mediana de 35 ng/ml no grupo não IRA e 119 ng/ml no IRA ($p = 0,008$). Seis horas após a cirurgia, apresentou-se aumento robusto entre as medianas do grupo não IRA e IRA de 10,6 vezes e $p < 0,0001$, seguido de aumento sustentado nas coletas seguintes (24 e 48 horas).

Tabela 9 - O UNGAL e os grupos não IRA e IRA por período de coleta

		Pré-op. N=73	Intra-op. N=84	6 horas após Tx N=87	18 horas após Tx N=75	24 horas após Tx N=71	48 horas após Tx N=62	Delta máximo N=97
UNGAL	Total	34 (17 - 312)	45 (14 - 570)	140 (48 - 1057)	164 (45 - 826)	168 (65 - 599)	159 (30 - 860)	404 (134 - 1860)
	não IRA	27 (17 - 244)	35 (16 - 402)	40 (18 - 143)	62 (32 - 380)	72 (26 - 248)	147 (44 - 338)	146 (55 - 764)
	IRA	90 (23 - 254)	119 (26 - 1669)	424 (51 - 2802)	312 (55 - 1542)	329 (85 - 1290)	247 (50 - 1820)	789 (159 - 3843)
	p	0,90	0,008	<0,0001	0,006	0,004	0,23	0,001

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do UNGAL. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

O UNGAL apresentou AUC para a determinação da IRA pela Scr de 0,67 (IC 95%: 0,55 – 0,78) no período intraoperatório (Tabela 10), atingindo o melhor desempenho às seis horas, com AUC de 0,76 (IC 95% 0,67 – 0,86); os valores de corte neste período foram de 136 ng/ml para a sensibilidade 68%, especificidade 76%, VPP 80% e VPN 62%.

Tabela 10 - Performance do UNGAL no diagnóstico da IRA, por período de coleta

UNGAL	Valor de corte	Sens.	Esp.	Youden's Index (J)	VPP	VPN	AUC
Pré-op.	42,72	0,61	0,66	0,40	0,72	0,54	0,61 (0,48 - 0,75)
Intra-op.	82,47	0,60	0,75	0,45	0,78	0,57	0,67 (0,55 - 0,78)
6 horas	136	0,68	0,76	0,52	0,80	0,62	0,76 (0,67 - 0,86)
18 horas	221,8	0,61	0,74	0,46	0,77	0,57	0,69 (0,56 - 0,80)
24 horas	154,05	0,62	0,69	0,43	0,74	0,56	0,70 (0,58 - 0,82)
48 horas	294,6	0,50	0,75	0,38	0,74	0,51	0,59 (0,45 - 0,73)
Delta	158,7	0,76	0,54	0,41	0,70	0,61	0,69 (0,58 - 0,79)

NOTA: S (sensibilidade) E (especificidade), VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo) e AUC (área sob a curva) e o intervalo de confiança de IC (95%), ponto J Younden's Index (sensibilidade *especificidade).

FONTE: Elaborado pela autora.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 4 - Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 06 horas após o transplante

Foi realizada a normalização pela creatinina urinária, para correção do UNGAL, para comparação dos resultados no diagnóstico da IRA com o UNGAL sem correção, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 11 - Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o diagnóstico da IRA 06 horas após o transplante

		Pre-op. N=73	Intra-op. N=84	horas após Tx N=87	18 horas após Tx N=61	24 horas após Tx N=54	48 horas após Tx N=33	Delta máximo N=100
UNGAL/CrU	Não IRA	8,6 (0 - 86)	32 (4 - 314)	25 (0 - 76)	36 (11 - 177)	30 (9 - 186)	137 (74 - 404)	79 (21 - 634)
	IRA	23 (0 - 149)	36 (0 - 635)	105 (0 - 1517)	201 (46 - 1728)	158 (29 - 1133)	40 (0 - 523)	300 (53 - 2289)
	p	0,23	0,82	0,03	<0,0001	0,033	0,51	0,022
	AUC	0,66 (0,46 - 0,85)	0,59 (0,38 - 0,79)	0,72 (0,52 - 0,91)	0,80 (0,63 - 0,97)	0,67 (0,47 - 0,87)	0,48 (0,27 - 0,70)	0,67 (0,47 - 0,87)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do UNGAL. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elabordo pela autora.

Os resultados do UNGAL/CrU, no geral, são semelhantes aos do UNGAL, porém os dados têm representatividade menor, devido às perdas da creatinina urinária por motivo de anúria; por isto, nos demais resultados, utilizamos o UNGAL sem a correção.

4.3.3 Progressão da IRA pelo biomarcador padrão creatinina sérica

O padrão de elevação da creatinina por quimioluminescência, no perioperatório do transplante hepático, foi aumentando gradativamente no decorrer dos períodos da coleta, exceto no intraoperatório em ambos os grupos, não IRA e IRA, pois houve pequena redução, apesar do aumento provável de injúria renal no intraoperatório – talvez a sobrecarga de volume neste período tenha alterado o valor da creatinina. Na literatura, o padrão de elevação da creatinina é em média 48 horas após a injúria, o maior valor da mediana no perioperatório do transplante hepático foi 48 horas após o transplante.

Tabela 12 - Creatinina por quimioluminescência e grupos não IRA e IRA por período de coleta

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx	Delta máximo
		N=73	N=84	N=87	N=61	N=54	N=33	N=100
U N G A L / C r U	Não	8,6	32	25	36	30	137	79
	IRA	(0 – 86)	(4 – 314)	(0 – 76)	(11 – 177)	(9 – 186)	(74 – 404)	(21 – 634)
		23	36	105	201	158	40	300
	IRA	(0 – 149)	(0 – 635)	(0 – 1517)	(46 – 1728)	(29 – 1133)	(0 – 523)	(53 – 2289)
	p	0,23	0,82	0,03	<0,0001	0,033	0,51	0,022
	AUC	0,66	0,59	0,72	0,8	0,67	0,48	0,67
		(0,46 – 0,85)	(0,38 – 0,79)	(0,52 – 0,91)	(0,63 – 0,97)	(0,47 – 0,87)	(0,27 – 0,70)	(0,47 – 0,87)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

A creatinina pelo método de Jaffé, na primeira semana do transplante hepático, encontra-se demonstrada na Tabela 13. Observamos que a creatinina no grupo não IRA, no primeiro dia, apresentou elevação progressiva até o quarto dia, seguido de posterior redução; o grupo IRA também acompanhou este padrão de elevação; ambos os grupos apresentaram a maior mediana da Scr no quarto dia, cerca de 96 horas após o transplante.

Tabela 13 - Creatinina pelo método de Jaffé e grupos não IRA e IRA na primeira semana do transplante hepático

	Total	não IRA	IRA	p
Scr 1º dia UTI	1,14 (0,59)	0,90 (0,37)	1,29 (0,66)	<0,0001
Scr 2º dia UTI	1,55 (0,77)	1,07 (0,60)	1,90 (0,69)	<0,0001
Scr 3º dia UTI	1,83 (1,15)	1,09 (0,70)	2,36 (1,11)	<0,0001
Scr 4º dia UTI	1,82 (1,10)	1,11 (0,78)	2,33 (1,02)	<0,0001
Scr 5º dia UTI	1,73 (1,03)	1,04 (0,52)	2,24 (1,01)	<0,0001
Scr 6º dia UTI	1,59 (1,07)	0,97 (0,59)	2,05 (1,13)	<0,0001
Scr 7º dia UTI	1,58 (1,16)	1,04 (0,85)	2,01 (1,20)	<0,0001

NOTA: Os dados são expressos conforme sua distribuição: representado em média (DP+/-).

FONTE: Elaborado pela autora.

4.3.4 Tempo de diagnóstico da IRA pelos biomarcadores versus creatinina

O diagnóstico de positividade pelo biomarcador foi determinado pelo valor de corte do melhor ponto J (Younden's Index), da melhor AUC, sendo 198 ng/dl para o PNGAL e 136 ng/dl para o UNGAL. O tempo também foi avaliado, por período de coleta (pré-operatório, após a reperfusão portal, 6, 18, 24 e 48 horas após a cirurgia). O diagnóstico de positividade pela creatinina por quimioluminescência foi avaliado pelo critério KDIGO até 48 horas após o transplante. A creatinina base foi considerada como do pré-operatório; nesta análise, foram considerados IRA: os KDIGO 1, 2 e 3.

Tabela 14 - Diagnóstico da IRA por período da coleta/dia pelos biomarcadores *versus* a creatinina

	Pré op.	Após a rep. portal	6 horas após tx	Dia 1	18 horas após tx	24 horas após tx	Dia 2	48 horas após tx	Dia 3
Scr (KDIGO 1, 2 e 3)	0	13	32	32	59	72	72	72	72
PNGAL	44	62	76	76	79	82	82	83	83
UNGAL	25	41	55	55	58	63	65	65	65

FONTE: Elaborado pela autora.

No pré-operatório, 53,01% (44 pacientes) e 37,87% (25 pacientes) apresentam critério para o diagnóstico da IRA por PNGAL e UNGAL, respectivamente. No período seguinte, intraoperatório, a Scr diagnosticou apenas 18,05% (13 pacientes).

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 5 - Tempo de diagnóstico da IRA pelos biomarcadores *versus* creatinina por período de coleta

Avaliando-se o tempo do diagnóstico da IRA em horas (Tabela 15), o biomarcador PNGAL apresentou seu pico no período pré-operatório – antes da cirurgia tempo 0, o UNGAL apresentou se pico no período seguinte, no intraoperatório – após a reperusão portal 5 horas após o PNGAL, sendo que a Scr teve seu pico 18 horas após o transplante; ou seja, 28 horas após o pré-operatório.

Em média, o diagnóstico por creatinina foi 28 horas mais tardio em relação ao biomarcador PNGAL e 23 horas mais tardio do que o UNGAL.

Tabela 15 - Tempo de diagnóstico da IRA em horas pelos biomarcadores *versus* creatinina pelo estadiamento do KDIGO

Tempo Scr (quimioluminescência)	28 (16 - 28)
Tempo biomarcador PNGAL	0 (0 – 7,75)
Tempo biomarcador UNGAL	5 (0 - 16)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica.

FONTE: Elaborado pela autora.

4.3.5 A performance da bioquímica urinária e da microscopia urinária e os grupos não IRA e IRA

Avaliamos se a FeNa, pela fórmula $(\text{NaU}/\text{Nasérico} \times \text{CrU}/\text{crsérica}) \times 100$, e a FeU, com a mesma fórmula, apenas substituindo Na por ureia, assim como a FeK, a análise da diferença de íons fortes (SIDU), pela fórmula $\text{SIDU} = \text{Na} + \text{K} - \text{Cl}$ (urinários), poderiam ajudar na determinação no diagnóstico da IRA. Para análise da microscopia urinária, foi utilizada uma adaptação do escore do Perazella (Figura 4). A classificação do escore adaptada para este estudo ficou: 0 (ausente ou presença de cilindro hialino), 1 (raros cilindros granulosos), 2 (alguns e numerosos cilindros granulares, presença de cilindros hemáticos, leucocitários ou epiteliais).

Granular Casts	LR (ATN)	LR (Prerenal Azotemia)
0	0.23	4.35
1 to 5	2.97	0.34
6 to 10	9.68	0.10

FONTE: Retirado de *Clin J Am Soc Nephrol*, Perazella MA e Coca SG¹²⁶.

Figura 4 - Escore da microscopia urinária para o diagnóstico diferencial da IRA.

No pré-operatório, a mediana da FeNa é igual em ambos os grupos. Após a reperusão portal no intraoperatório, a FeNa é maior no grupo IRA até a última coleta, 48 horas após o transplante. Em todos os períodos analisados, a FeNa é menor do que 1%. Às 18 horas após o transplante hepático, a FeNa alcança diferença significativa entre os grupos, com $p = 0,001$, mantendo a performance no período seguinte, 24 horas após o transplante.

A distribuição da mediana da FeU no pré-operatório é maior no grupo IRA. Após a reperusão portal, torna-se maior no grupo não IRA, assim como nas demais coletas.

A FeK apresenta mediana maior em todos os períodos das coletas, no grupo com IRA, sendo que, às 18 horas, apresenta tendência de significância estatística, com p de 0,054, alcançando significância estatística no período seguinte, 24 horas após a cirurgia $p = 0,003$.

O SIDU apresentou distribuição semelhante entre os grupos IRA e não IRA.

Tabela 16 - Distribuição de FeNa, FeUreia, FeK e SIDU por período da coleta, conforme os grupos não IRA e IRA

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx
FeNa	não IRA	0,13 (0 - 0,66)	0,34 (0,01 - 1,00)	0,08 (0 - 0,51)	0,11 (0,07 - 0,22)	0,12 (0,08 - 0,22)	0,32 (0,08 - 1,51)
	IRA	0,13 (0 - 0,84)	0,48 (0,00 - 1,46)	0,14 (0 - 0,67)	0,42 (0,13 - 0,90)	0,41 (0,18 - 1,02)	0,38 (0,18 - 1,88)
	p	0,50	0,62	0,61	0,001	0,008	0,62
	AUC	0,57 (0,32 - 0,82)	0,56 (0,34 - 0,78)	0,57 (0,34 - 0,79)	0,80 (0,62 - 0,98)	0,76 (0,55 - 0,96)	0,58 (0,33 - 0,82)
FeU	não IRA	0 (0 - 39)	30,5 (0 - 39)	28,39 (0 - 52)	48,86 (32 - 88)	77,12 (36 - 86)	63,61 (31 - 80)
	IRA	18,79 (0 - 40,1)	20 (0 - 38)	19,39 (0 - 34)	30,83 (15-52)	41,75 (30 - 64)	32,35 (14 - 46)
	p	0,59	0,25	0,07	0,003	0,025	0,08
	AUC	0,53 (0,27 - 0,79)	0,49 (0,25 - 0,73)	0,15 (0,00 - 0,35)	0,20 (0,01 - 0,39)	0,19 (0,00 - 0,43)	0,27 (0,02 - 0,53)
FeK	não IRA	2,54 (0 - 11)	9,0 (0 - 19)	10,58 (0 - 22)	14,84 (9 - 17)	15,89 (8 - 27)	14,71 (10 - 20)
	IRA	3,21 (0 - 14)	12,42 (0 - 24)	14 (0 - 25)	19,02 (11- 34)	30,60 (16 - 52)	23,17 (19 - 57)
	p	0,75	0,31	0,87	0,054	0,003	0,085
	AUC	0,56 (0,32 - 0,79)	0,47 (0,24 - 0,69)	0,43 (0,19 - 0,67)	0,71 (0,50 - 0,92)	0,73 (0,53 - 0,93)	0,66 (0,42 - 0,91)
SIDU	não IRA	31 (0 - 54)	43 (8 - 73)	61 (16 - 93)	38 (0 - 80)	15 (0 - 67)	0 (0 - 40)
	IRA	27 (0 - 54)	28 (0 - 52)	41 (0 - 72)	35 (0 - 63)	40 (0 - 65)	0 (0 - 45)
	p	0,74	0,20	0,02	0,25	0,74	0,45
	AUC	0,48 (0,36 - 0,59)	0,42 (0,31 - 0,54)	0,36 (0,25 - 0,48)	0,43 (0,32 - 0,55)	0,51 (0,40 - 0,63)	0,53 (0,42 - 0,65)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. Tx (transplante)

FONTE: Elaborado pela autora.

Os grupos não IRA e IRA apresentam distribuição semelhante da microscopia urinária, apesar de os cilindros no estágio 2 estarem mais frequentes no grupo IRA em todas as coletas – exceto às 24 horas após o transplante.

Tabela 17 - Distribuição dos cilindros por período da coleta, conforme os grupos não IRA e IRA

	Cilindros	não IRA	IRA	p	AUC
Pre-op.	0	18 (35,3)	33 (64,7)	0,27	0,62 (0,22 – 100)
	1	05 (55,6)	04 (44,4)		
	2	0 (0)	02 (100)		
Intra-op.	0	18 (46,2)	21 (53,8)	0,20	0,18 (0,0 – 0,48)
	1	12 (42,9)	16 (57,1)		
	2	01 (12,5)	07 (87,5)		
6 horas após o Tx	0	28 (43,1)	37 (56,9)	0,67	0,00 (0,0 – 0,0)
	1	08 (33,3)	16 (66,7)		
	2	05 (45,5)	06 (54,5)		
18 horas após o Tx	0	14 (53,8)	12 (46,2)	0,09	0,40 (0,01 – 0,79)
	1	08 (47,1)	09 (52,9)		
	2	03 (23,1)	10 (76,9)		
24 horas após o Tx	0	07 (38,9)	11 (61,1)	0,57	0,25 (0,77 – 100)
	1	07 (41,2)	10 (58,8)		
	2	03 (60)	02 (40)		
48 horas após o Tx	0	04 (66,7)	02 (33,3)	0,16	0,93 (0,77 – 100)
	1	02 (22,2)	07 (77,8)		
	2	01 (25)	03 (75)		

NOTA: Os dados estão expressos como número e porcentagem (%). 0 (ausente ou presença de cilindro hialino), 1 (raros cilindros granulados), 2 (alguns e numerosos cilindros granulares, presença de cilindros hemáticos, leucocitários ou epiteliais). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

4.4 Dados intraoperatórios do transplante hepático

O tipo de doador foi prevalentemente cadáver (99), com apenas um caso de doação intervivos. A técnica cirúrgica predominante foi *piggyback* sem clamp vena cava (80), seguida de 9 casos com *piggyback* com clamp de veia cava e 11 convencionais. O peso médio do enxerto foi de 1.328 gramas (gr), com DP de 315gr, mínimo de 750 gr e máximo de 2.290 gr.

Os pacientes apresentam distribuições semelhante quanto ao tipo de doador, à técnica cirúrgica e ao peso do enxerto, entre os grupos não IRA e IRA.

Os tempos intraoperatórios seguem na Tabela 18. A nossa coorte apresenta tempo cirúrgico médio de 7 horas e anestésico de 10 horas, sendo que todos foram maiores no grupo com IRA. O tempo de isquemia quente foi significativamente maior no grupo IRA e não houve diferença entre os grupos pelo tempo de isquemia fria.

Tabela 18 - Parâmetros de tempos intraoperatórios do transplante hepático e dos grupos não IRA e IRA

	Total	não IRA	IRA	p
Tempo de anestesia (HH:MM)	09:56 (01:59)	09:08 (01:33)	10:32 (02:04)	< 0,0001
Tempo de cirurgia (HH:MM)	07:20 (01:54)	06:40 (01:49)	07:49 (01:47)	0,001
Tempo de hepatectomia (HH:MM)	03:11 (00:54)	02:54 (00:46)	03:27 (00:57)	0,003
Tempo de isquemia quente (HH:MM)	00:42 (1:11)	00:41 (1:21)	00:43 (1:52)	>0,0001
Tempo de isquemia fria (HH:MM)	06:04 (01:55)	05:49 (02:06)	06:14 (01:46)	0,73

NOTA: Os dados são expressos em média e desvio padrão, conforme sua distribuição paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

No total, o grupo utilizou 1.437 hemocomponentes durante o período intraoperatório, sendo: 187 plasmas, 97 plaquetas, 261 crioprecipitados, 225 concentrados de hemácias e 667 albuminas. O grupo com IRA utilizou, em maior quantidade, o concentrado de hemácias – 36 unidades no grupo IRA *versus* 19 não IRA (p de 0,002); os demais hemocomponentes foram mais frequentes no grupo com IRA, porém sem significância estatística.

Tabela 19 - Uso de hemocomponentes no intraoperatórios do transplante hepático e dos grupos não IRA e IRA

	Total	não IRA	IRA	p
Plasma	1,96 (1,78)	1,41 (1,18)	2,37 (2)	0,052
Plaqueta	1,90 (1,82)	1,07 (0,57)	2,5 (2)	0,45
Crioprecipitado	9,81 (13)	5,59 (6,3)	12,75 (2)	0,35
Concentrado de hemácias	29 (28)	19,17 (14,6)	36 (4,2)	0,002
Albumina	7,10 (3,7)	6,23 (2,93)	7,75 (4,25)	0,06
Volume de Cell Saver	571 (786)	424 (711)	651 (808)	0,08

NOTA: Os dados são expressos em média e desvio padrão, conforme sua distribuição paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

4.5 Evolução clínica na primeira semana após o transplante hepático

A evolução clínica na primeira semana após o transplante foi avaliada por variáveis como: tempo de droga vasoativa (DVA), tempo de ventilação mecânica (VM), tempo de internação de UTI e tempo de internação hospitalar. O tempo foi representado em dias nestas variáveis.

A DVA de escolha nestes pacientes foi a noradrenalina, podendo ser associada com outras drogas, como dopamina, dobutamina e vasopressina.

Apesar de não descrevermos a modalidade de ventilação mecânica, os pacientes necessitavam estar em entubação-oro-traqueal para serem pontuados em dia de VM; os casos sem entubação-oro-traqueal, como CPAP e BIPAP, não foram considerados.

O tempo médio de uso de DVA e de VM foram em média de aproximadamente 2 dias, sendo ambos significativamente maiores no grupo com IRA.

O tempo de UTI foi 2,4 vezes maior no grupo com IRA, com média de aproximadamente 13 dias. O menor tempo de UTI foi de um dia, enquanto o tempo máximo foi de 83 dias.

O tempo de internação hospitalar também foi maior no grupo IRA. O tempo mínimo de internação (exceto óbitos) foi de seis dias e o tempo máximo foi de 145 dias.

Tabela 20 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA conforme evolução clínica na primeira semana após o transplante hepático

	Total	não IRA	IRA	p
Tempo de DVA (dias)	1,96 (1,78)	1,41 (1,18)	2,37 (2)	0,01
Tempo de VM (dias)	1,90 (1,82)	1,07 (0,57)	2,5 (2)	<0,0001
Tempo de UTI (dias)	9,81 (13)	5,59 (6,3)	12,75 (2)	0,003
Tempo de Internação (dias)	29 (28)	19,17 (14,6)	36 (4,2)	<0,0001

NOTA: Os dados são expressos em média e desvio padrão, conforme sua distribuição paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

4.5.1 Evolução clínica da função renal na primeira semana após o transplante hepático

A evolução clínica da função renal na primeira semana após o transplante hepático foi avaliada pelas variáveis: diurese, balanço hídrico e valor da creatinina em períodos específicos. O número de pacientes utilizando diurético foi computado.

O valor da diurese foi incluído apenas nos pacientes que tinham controle do débito urinário durante a primeira semana de internação da UTI. Pacientes que receberam alta da UTI ou que estavam sem medida de quantificação urinária não foram incluídos.

A média da diurese é representada na Tabela 17. Os valores de diurese dos pacientes não IRA foram superiores na primeira semana após o transplante hepático, com diferença estatística $p < 0,05$ na maioria dos períodos da coleta, exceto no 6º dia.

Tabela 21 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme a diurese na primeira semana após o transplante hepático

	Total	não IRA	IRA	p
Diurese SO	1068 (78)	1225 (123)	936 (97)	0,01
Diurese 1º dia UTI	475 (45)	608 (79)	383 (49)	0,01
Diurese 2º dia UTI	711 (64)	978 (106)	521 (68)	0,001
Diurese 3º dia UTI	913 (93)	1201 (132)	725 (118)	0,001
Diurese 4º dia UTI	769 (102)	1046 (153)	617 (129)	0,003
Diurese 5º dia UTI	826 (125)	1240 (168)	618 (157)	0,001
Diurese 6º dia UTI	551 (100)	647 (150)	514 (127)	0,10
Diurese 7º dia UTI	556 (152)	1053 (434)	449 (157)	0,02

NOTA: Os dados são expressos em média e desvio padrão, conforme sua distribuição paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

A média do balanço hídrico é representada na Tabela 22 e no Gráfico 6. Os valores do balanço hídrico foram maiores no grupo IRA em quase todos os períodos, exceto no quinto e no sétimo dias. No primeiro dia, temos significância estatística $p = 0,008$.

Tabela 22 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme o balanço hídrico na primeira semana após o transplante

	Total	não IRA	IRA	p
Balanço Hídrico SO	+4000 (+2150 – +5850)	+4000 (+2750 – +5475)	+4100 (+2025 – +5950)	0,72
Balanço Hídrico 1º dia UTI	+1535 (+500 – +2315)	+1010 (+367 – +1782)	+1655 (+890 – +2447)	0,008
Balanço Hídrico 2º dia UTI	+1180 (+440 – +1917)	+810 (+320 – +1665)	+1305 (+555 – +2465)	0,08
Balanço Hídrico 3º dia UTI	+330 (-290 – +1300)	+230 (-140 – +1125)	+335 (-450 – +1455)	0,82
Balanço Hídrico 4º dia UTI	+50 (-655 – +790)	-130 (-500 – +280)	+215 (-875 – +1075)	0,31
Balanço Hídrico 5º dia UTI	+130 (-340 – +807)	+230 (-325 – +735)	+80 (-360 – +1077)	0,96
Balanço Hídrico 6º dia UTI	+10 (-941 – +1017)	+185 (-465 – +840)	-70 (-1225 – +1175)	0,76
Balanço Hídrico 7º dia UTI	+170 (-395 – +775)	+115 (-572 – +745)	+170 (-395 – +1135)	0,95

NOTA: Os dados são expressos em mediana e percentil (25-75), conforme sua distribuição não paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 6 - Balanço hídrico na primeira semana após o transplante hepático nos grupos não IRA e IRA

O diurético foi utilizado, na primeira semana após o transplante, em 42 (42%) pacientes. O diurético de escolha foi o diurético de alça; na sala operatória, houve apenas um caso de utilização de diurético osmótico.

As creatininas de admissão da UTI, da alta da UTI e da alta hospitalar são significativamente maiores no grupo IRA, porém as creatininas de base e referência não apresentaram significância estatística entre os grupos.

Tabela 23 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme a creatinina sérica na primeira semana após o transplante

	Total	não IRA	IRA	p
Cr base	0,85 (0,36)	0,87 (0,45)	0,83 (0,28)	0,87
Cr referência	0,85 (0,34)	0,86 (0,39)	0,83 (0,31)	0,96
Cr admissão UTI	1,27 (0,78)	0,91 (0,39)	1,52 (0,88)	<0,0001
Cr alta UTI	1,78 (1,47)	1,07 (0,63)	2,40 (1,71)	<0,0001
Cr alta hospitalar	1,35 (0,75)	1,02 (0,51)	1,65 (0,82)	<0,0001

NOTA: Os dados são expressos em média e desvio padrão, conforme sua distribuição paramétrica. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. Creatinina Sérica (crS).

FONTE: Elaborado pela autora.

4.5.2 Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e a gravidade da IRA pelo estadiamento KDIGO no perioperatório do transplante hepático

Foi avaliada a hipótese se o padrão de elevação do PNGAL e do UNGAL, durante os períodos analisados (indução anestésica (1), após a reperusão portal (2), 6 horas (3), 18 horas (4), 24 (5) e 48 horas após o transplante), foram preditores de gravidade de IRA pelo estadiamento 1,2 e 3 do critério KDIGO até 7 dias após o transplante hepático, sendo que, para a avaliação do prognóstico de gravidade pela ROC AUC, foi considerado apenas KDIGO estágio 3.

4.5.3 O PNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO no perioperatório do transplante hepático

O PNGAL apresenta diferenciação das medianas, seis horas após o transplante, conforme o estadiamento dos KDIGO 0, 1, 2 e 3 – sendo 3 o maior

valor de gravidade p de 0,04 (Tabela 24). No período seguinte, 18 horas após o transplante, a diferença entre KDIGO 1 (194 ng/ml) e 3 (333 ng/ml) representa o aumento de 1,71 vezes (p 0,004), mais pronunciado em 24 horas após o transplante, com aumento de 2,31 vezes, entre a IRA leve (KDIGO 1) e a IRA severa (KDIGO 3) e $p < 0,0001$. O período seguinte, de 48 horas após o transplante, apresenta resultado semelhante.

Tabela 24 - O PNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO por período de coleta

		Pre-op. N=95	Intra-op. N=86	6 horas após Tx N=90	18 horas após Tx N=87	24 horas após Tx N=86	48 horas após Tx N=74	Delta máximo N=100
P N G A L	KDIGO 0	167 (27 – 366)	276,9 (116 – 365)	135,1 (80 – 219)	129,5 (100 – 206)	134 (80 – 223)	91,3 (13 – 160)	233,8 (123 – 371)
	KDIGO 1	172,4 (114 – 307)	188,25 (118 – 305)	144,1 (109 – 312)	194 (125 – 259)	177 (126 – 293)	122 (91 – 295)	314 (192 – 655)
	KDIGO 2	163,55 (108 – 408)	207,5 (178 – 388)	227,6 (161 – 429)	229 (129 – 667)	290 (182 – 571)	280 (138 – 515)	335 (227 – 986)
	KDIGO 3	197,49 (113 – 281)	265,14 (150 – 364)	328 (179 – 424)	333 (274 – 517)	410 (310 – 685)	412 (299 – 635)	485,5 (319 – 731)
	p	0,82	0,5	0,047	0,004	<0,0001	<0,0001	0,013
	AUC	0,55 (0,40 – 0,70)	0,51 (0,35 – 0,67)	0,62 (0,46 – 0,78)	0,69 (0,54 – 0,83)	0,75 (0,63 – 0,87)	0,76 (0,64 – 0,88)	0,67 (0,54 – 0,81)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

No nosso estudo, o período de 18 horas após o transplante teve valor de corte de 245,55 ng/ml, para sensibilidade de 85% e especificidade de 64%. A determinação da IRA pela AUC, às 18 horas após o transplante, foi de 0,69 com (IC de 95% 0,54 – 0,83), às 24 horas obteve AUC mais alta, de 0,76 com (IC de 95% 0,64 – 0,88).

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 7 - Diagrama de caixa e o valor do PNGAL e o estadiamento do KDIGO às 18 horas

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 8 - Curva ROC para avaliar a gravidade da IRA (KDIGO 3) e PNGAL nos períodos de coleta

4.5.4 O UNGAL e a gravidade da IRA pelo KDIGO no perioperatório do transplante hepático

O UNGAL na avaliação do prognóstico da gravidade da IRA pelo estágio do KDIGO apresentou padrão de elevação mais precoce do que o PNGAL, com diferença entre mediana de 32 ng/ml, 43,98 ng/ml e 118,23 ng/ml, respectivamente, KDIGO 1, 2 e 3 no período pré-operatório; atingindo significância estatística no período intraoperatório – após reperfusão portal, aumento de 11,5 vezes entre KDIGO 1 (mediana 19,80 ng/ml) e KDIGO 3 (mediana 227,66 ng/ml), $p = 0,009$. Seis horas após o transplante, atingiu alta diferença entre a mediana da IRA leve – KDIGO 1 de 36,84 ng/ml e a IRA grave – KDIGO 3 – 1236 ng/ml, aumento de 33,55 vezes ($p < 0,0001$). Os resultados continuam significativos até 24 horas após o transplante hepático.

Tabela 25 - O UNGAL e a gravidade da IRA por período de coleta

		Pre-op. N=73	Intra-op. N=84	6 horas após Tx N=87	18 horas após Tx N=75	24 horas após Tx N=71	48 horas após Tx N=62	Delta máximo N=97
U N G A L	KDIGO 0	23,64 (19 – 484)	47,1 (32 – 80)	47 (28 – 319)	107 (32 – 409)	71,5 (48 – 239)	224,16 (37 – 367)	95,7 (48 – 764)
	KDIGO 1	32,1 (12 – 171)	19,8 (12 – 516)	36,84 (16 – 133)	58 (32 – 380)	92,5 (25 – 321)	147,25 (44 – 276)	149,4 (56 – 920)
	KDIGO 2	43,98 (18 – 193)	68,25 (23 – 366)	59,64 (33 – 1113)	104,3 (30 – 546)	179,1 (66 – 700)	69,3 (27 – 347)	179,1 (95 – 1175)
	KDIGO 3	118,23 (30 – 505)	227,66 (46 – 2075)	1236 (215 – 3524)	848 (197 – 3201)	420 (109 – 3742)	714 (69 – 2020)	1524,1 (264 – 3912)
	p	0,14	0,009	<0,0001	0,002	0,022	0,13	<0,0001
	AUC	0,67 (0,47 – 0,87)	0,72 (0,51 – 0,92)	0,84 (0,71 – 0,96)	0,81 (0,67 – 0,96)	0,79 (0,62 – 0,95)	0,69 (0,49 – 0,89)	0,85 (0,72 – 0,97)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

No nosso estudo, a AUC mais alta para determinar a IRA grave (KDIGO 3) foi às 6 horas após o transplante, de 0,84 com (IC de 95% 0,71 – 0,96), o valor de corte foi de 160,01 ng/ml, para sensibilidade de 90% e especificidade de 73%.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 9 - Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e o estadiamento KDIGO 06 horas após o transplante

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 10 - Curva ROC para avaliar a gravidade da IRA (KDIGO 3) e do UNGAL por período de coleta.

4.6 Necessidade de TRS

O número de pacientes que necessitaram de TRS foi 38, correspondendo a 64,4% dos pacientes com o diagnóstico de IRA pelo critério KDIGO (2 e 3) baseado na creatinina sérica.

O principal motivo de TRS foi a oligúria, com 33 pacientes, correspondendo a 87% das causas de TRS.

Tabela 26 - Motivo de início de TRS

Motivo da TRS	
Oligúria	33 (87)
Hipercalemia	03 (08)
Hipervolemia	01 (2,5)
Distúrbio Hidroeletrolítico	01 (2,5)

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

As modalidades dialíticas utilizadas na primeira sessão de TRS foram todas hemodialíticas, sendo classificadas pelo tipo de terapia: HC (hemoclássica), HE (hemoestendida), CVVHD (hemodiálise venovenosa contínua), CVVHF (hemofiltração venovenosa contínua), CVVHDF (hemodiafiltração venovenosa contínua). A terapia de início mais prevalente foi a HE, com 15 pacientes, representando 39%, seguida da CVVHF, com 13 pacientes (34%).

Tabela 27 - Tipo de modalidade utilizada na primeira TRS

Tipo de TRS	
Hemoclássica-HC	03 (08)
Hemoestendida-HE	15 (39)
hemodiálise venovenosa contínua-CVVHD	01 (03)
hemofiltração venovenosa contínua -CVVHF	13 (34)
hemodiafiltração venovenosa contínua -CVVHDF	06 (16)

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

No total, foram realizadas 309 sessões de TRS neste grupo.

O anticoagulante escolhido foi o soro fisiológico (SF), seguido da heparina não fracionada (HNF). Apenas 4 casos utilizaram citrato ácido dextrose (ACD).

Tabela 28 - Tipo de anticoagulante utilizado na primeira TRS

Tipo de anticoagulante	
soro fisiológico	26 (68,4)
heparina não fracionada	08 (21,1)
citrato ácido dextrose	04 (10,5)

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

O motivo do término da TRS principal foi a recuperação da função renal, em 21 pacientes (55%); não sobreviventes, 14 (37%); retirado do tratamento, 1 caso; e 2 evoluíram com DRC dialítica. Um dos pacientes foi diagnosticado com IRA na internação do transplante, mas necessitou de TRS em outra internação, 6 meses após o transplante de fígado. Houve 4 casos na coorte que estavam no grupo não IRA pela creatinina sérica e necessitaram de TRS, sendo que 2 casos com KDIGO 0 e 2 casos com KDIGO 1 evoluíram em diálise, respectivamente, 1, 12 5 e 1 dias após o transplante. O tempo médio de recuperação da função renal foi de 9 dias com DP de 27.

Tabela 29 - Motivo de término da TRS

Motivo de Término da TRS	
Recuperação da função renal	21 (55)
Não sobrevivente	14 (37)
Retirada do tratamento	01 (03)
DRC dialítico	02 (05)

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

O valor da creatinina do início da TRS foi relativamente alto, sendo que o valor da Scr do término da TRS não teve redução significativa entre as médias, o que sugere a recuperação da função renal parcial.

Tabela 30 - Valor da creatinina sérica no início e no término da TRS

Valor da creatinina	
Scr diagnóstico da IRA	2,80 (1,63)
Scr início da TRS	3,00 (1,60)
Scr término da TRS	2,16 (1,79-3,14)

NOTA: As Creatininas Séricas (Scr) do diagnóstico IRA e do início da TRS tiveram distribuição paramétrica, representada em média (DP). A Cr do término da TRS teve distribuição não paramétrica, sendo representada em mediana (percentil 25 -75). O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk.

FONTE: Elaborado pela autora.

4.6.1 Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e necessidade de terapia renal substitutiva no perioperatório de transplante hepático

Foi avaliada a hipótese se o padrão de elevação do PNGAL e do UNGAL, durante os períodos analisados (antes da indução anestésica (1), após a reperfusão portal (2), 6 horas (3), 18 horas (4), 24 (5) e 48 horas após o transplante hepático), foram determinantes de necessidade de TRS até 7 dias após o transplante hepático.

4.6.2 PNGAL e necessidade de TRS no perioperatório do transplante hepático

O PNGAL apresenta diferença entre as medianas, no pré-operatório, 166ng/ml sem necessidade de TRS *versus* 204 ng/ml com necessidade de TRS, alcançando diferença significativa após a reperfusão portal $p= 0,015$; os demais períodos (6, 18, 24 e 48 horas) após o transplante são determinantes na diferenciação das medianas do grupo sem TRS e com necessidade de TRS ($p,0,05$). Sendo que, às 18 horas após o transplante, a diferença dos grupos sem TRS e TRS foi de 291 ng/ml –aumento de 2,73 vezes, mais pronunciado no período seguinte, 24 horas após a cirurgia, com 435 ng/ml de diferença entre os grupos, representando aumento de 3,51 vezes, ambos períodos com $p <0,0001$.

Tabela 31 - PNGAL e necessidade de TRS por período de coleta.

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx	Delta máximo
PNGAL	Total	187 (102 – 297)	221 (135 – 381)	234 (111 – 396)	262 (145 – 502)	311 (152 – 608)	280 (116 – 489)	451 (231 – 746)
	sem-TRS	166 (79 – 270)	192 (127 – 323)	183 (86 – 281)	168 (120 – 249)	173 (122 – 286)	134 (91 – 248)	307 (197 – 629)
	TRS	204 (115 – 465)	318 (204 – 407)	341 (242 – 510)	459 (306 – 749)	608 (333 – 749)	481 (292 – 689)	689 (447 – 1032)
	p	0,27	0,015	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	AUC	0,57 (0,44 – 0,69)	0,66 (0,55 – 0,79)	0,73 (0,62 – 0,84)	0,84 (0,74 – 0,93)	0,88 (0,82 – ,95)	0,88 (0,80 – 0,95)	0,81 (0,72 – 0,89)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

Em nosso estudo, o período mais determinante da necessidade de TRS foi 18 horas após o transplante, apresentando AUC de 0,84 com IC (0,74 - 0,93). O valor de corte para este período foi de 286,1 ng/ml, apresentando sensibilidade de 87% e especificidade de 83%.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 11 - Diagrama de caixa e o valor do PNGAL (ng/ml) e a necessidade de TRS 18 horas após o transplante

4.6.3 UNGAL e necessidade de TRS no perioperatório do transplante hepático

Desde a primeira coleta no período pré-operatório, o UNGAL foi capaz de determinar a necessidade de TRS, com mediana de 27ng/ml sem TRS *versus* 179 ng/ml TRS, diferença de 152 ng/ml, representando aumento de 6,62 vezes e $p=0,01$. No intraoperatório, a diferença entre as medianas dos grupos sem e com TRS aumenta 23 vezes, alcançando, seis horas após a cirurgia, a diferença de 1.291ng/ml e o aumento de 19,44 vezes, com $p<0,0001$. Nos demais períodos das coletas, o UNGAL demonstra diferenciação significativa, entre os grupos sem e com necessidade de TRS.

Tabela 32 - UNGAL e necessidade de TRS por período de coleta

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx	Delta máximo
UNGAL	Total	34 (17 – 312)	45 (15 – 570)	140 (48 – 1057)	164 (46 – 826)	168 (65 – 599)	159 (27 – 860)	405 (134 – 1860)
	sem-TRS	27 (16 – 167)	26 (15 – 98)	70 (27 – 160)	78 (35 – 262)	110 (28 – 318)	70 (18 – 317)	179 (112 – 661)
	TRS	179 (34 – 513)	602 (34 – 2912)	1361 (603 – 2131)	855 (335 – 1979)	660 (195 – 3109)	667 (102 – 1650)	1840 (1006 – 3752)
	p	0,001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001	0,002	<0,0001
	AUC	0,74 (0,72 – 0,86)	0,77 (0,66 – 0,89)	0,85 (0,77 – 0,93)	0,8 (0,69 – 0,90)	0,74 (0,62 – 0,86)	0,73 (0,60 – 0,86)	0,82 (0,73 – 0,90)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do UNGAL. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante hepático).

FONTE: Elaborado pela autora.

No nosso estudo, o UNGAL foi capaz de determinar diálise, no pré-operatório, apresentando AUC de 0,74 (IC 95% 0,72 -0,86), sendo que o melhor desempenho foi 6 horas após o transplante, com AUC 0,85 (IC 95 % 0,77 - 0,93) e valor de corte de 210,75 ng / ml, para a sensibilidade dos 86% e a especificidade dos 80%.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 12 - Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e a necessidade de TRS 6 horas após o transplante

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 13 - Curva ROC para determinar necessidade de TRS e UNGAL 6 horas após o transplante

4.7 Mortalidade

4.7.1 Índices prognósticos na admissão da UTI

Na avaliação da distribuição dos grupos não IRA e IRA em relação aos índices prognósticos, o SAPS, o SOFA e o MELD foram maiores no grupo IRA, porém, apenas o SOFA e o MELD tiveram significância estatística. O CPIS e o Charlson apresentaram distribuição semelhante entre os grupos.

Tabela 33 - Distribuição dos grupos não IRA e IRA, conforme índices prognósticos na admissão da UTI

	Total	não IRA	IRA	p
SAPS	64 (59,9-72)	63,84 (11)	68,72 (15)	0,68
SOFA	13 (11-15)	12 (10-13)	14 (12- 16)	0,001
MELD	15 (11-19,5)	13,97 (4,49)	17,83 (6,8)	0,018
Charlson	06 (04-07)	6 (4 -7)	5,5 (4 - 7)	0,24
CPIS	03 (01-04)	2,87 (1,96)	2,48 (1,66)	0,35

NOTA: Os dados são expressos em mediana e percentil (25-75), conforme distribuição não paramétrica e média e desvio padrão conforme distribuição paramétrica.

FONTE: Elaborado pela autora.

A mortalidade em relação ao diagnóstico de IRA está representada na Tabela 34. O grupo com IRA teve taxa de mortalidade maior em relação ao grupo não IRA, com significância estatística.

Tabela 34 - Mortalidade de acordo com os grupos não IRA e IRA

	Total	não IRA	IRA	p
Sobreviventes	74 (74)	36 (87,8)	38 (64,4)	0,009
Não- sobreviventes	26 (26)	05 (12,2)	21 (35,6)	

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora

O grupo de não sobreviventes teve valores maiores das medianas do SAPS e do SOFA com $p < 0,0001$. Não houve diferença do Charlson entre os grupos e o CPSI e o MELD foram maiores no grupo de sobreviventes.

Tabela 35 - Distribuição dos grupos sobreviventes e não sobreviventes, conforme índices prognósticos na admissão da UTI

	total	sobreviventes	não-sobreviventes	p
SAPS	64 (59,9-72)	64 (59,5-69,5)	72 (63,5-89,75)	<0,0001
SOFA	13 (11-15)	12 (10-14)	15 (12,25-16)	<0,0001
MELD	15 (11-19,5)	15 (11,5-19,5)	14 (10-19)	0,65
Charlson	06 (04-07)	6 (4,5-7)	6 (5,25-7,75)	0,053
CPIS	03 (01-04)	3 (1-3,5)	1 (1-3,75)	0,51

NOTA: Os dados são expressos em mediana e percentil (25-75).

FONTE: Elaborado pela autora.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 14 - Distribuição do SAPS entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 15 - Distribuição do SOFA entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes

4.7.2 Causas de retransplante

A incidência de retransplante foi de 11 casos no grupo, sendo 1 (9%) no grupo não IRA e 10 casos (91%) no grupo IRA ($p = 0,02$). As causas de retransplante foram 4 casos de disfunção primária do enxerto, 4 de trombose da artéria hepática e 3 de disfunção tardia do enxerto.

4.7.3 Causa de não sobrevivente, segundo o atestado de óbito

As causas de óbito dos pacientes seguem na Tabela 36; houve 26 óbitos, sendo que 21 foram durante a internação hospitalar, após o transplante de fígado, e 5 casos de óbito após a alta hospitalar.

As principais causas de mortalidade foram choque séptico 30,77% (8), disfunção primária do enxerto 11,54% (3) e choque hipovolêmico 11,54% (3) – juntas, representam mais da metade das causas de óbito.

Em relação ao tempo do óbito, 6 casos evoluíram a óbito em até 24 horas após o transplante. O tempo mais tardio foi de 211 dias após o transplante.

De acordo com o tempo entre o transplante hepático e o óbito: em até 30 dias, houve 17 casos; até 60 dias, houve 4 casos; até 90 dias, 2 casos; e mais de 90 dias, 3 casos de não sobreviventes.

Não foi possível realizar associações da causa de mortalidade e a relação com os grupos não IRA e IRA, exceto que o choque séptico, que foi a causa mais prevalente de não sobreviventes, com 7 casos (90%), no grupo com IRA (p 0,08).

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 16 - Causa de não sobrevivente segundo o atestado de óbito

Tabela 36 - Distribuição de mortalidade, segundo o atestado de óbito (1 A) e conforme os grupos: não IRA e IRA.

	Total	não IRA	IRA	p
Choque Séptico Refratário	08 (30,77)	01 (10)	07 (90)	0,08
Choque Hipovolêmico	03(11,54)	02 (66,7)	01 (33,3)	0,46
Disfunção Primária do Enxerto	03(11,54)	01 (33,3)	02 (66,7)	0,78
Choque Hemorrágico	02(7,69)	00 (0)	02 (100)	0,23
Edema Pulmonar	02(7,69)	00 (0)	02 (100)	0,23
Insuficiência Hepática Aguda	02(7,69)	00 (0)	02 (100)	0,23
Herniação Cerebral	01(3,85)	00 (0)	01 (100)	0,40
Disfunção Múltipla de Órgãos	01(3,85)	01(100)	00 (0)	0,22
Peritonite Aguda Supurativa	01(3,85)	00 (0)	01 (100)	0,40
Mielinose de Pontina	01(3,85)	00 (0)	01 (100)	0,40
Hipertensão Intracraniana	01(3,85)	00 (0)	01 (100)	0,40
Mielotoxicidade	00 (0)	00 (0)	01 (100)	0,40

NOTA: Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

FONTE: Elaborado pela autora.

4.7.4 Biomarcadores NGAL plasmático e urinário e mortalidade no perioperatório de transplante hepático

Foi avaliada a hipótese se o padrão de elevação do PNGAL e do UNGAL, durante os períodos analisados (antes da indução anestésica (1), após a reperfusão portal (2), 6 horas (3), 18 horas (4), 24 horas (5) e 48 horas após o transplante), foram determinantes de mortalidade até 60 dias após o transplante hepático. Para isto, foi excluída a análise dos pacientes que evoluíram a óbito no período inferior a 24 horas (6 casos).

4.7.5 PNGAL e grupos de sobreviventes e não sobreviventes no perioperatório de transplante hepático

No intraoperatório, a mediana do grupo de não sobreviventes 309 ng/ml foi maior do que dos sobreviventes 213,43 ng/ml. Seis horas após o transplante, a diferença entre as medianas do PNGAL nos grupos de sobreviventes (199,73 ng/ml) e não sobreviventes (279,50ng/ml) continuou, porém sem significância estatística, que é alcançada no período seguinte, 18 horas após o transplante,

com p 0,001 – diferença de 402,95 ng/ml entre os grupos na determinação da mortalidade, aumento de 2,78 vezes, continuando esta performance 24 e 48 horas após o transplante.

Tabela 37 - PNGAL e grupo de sobreviventes e não sobreviventes por período de coleta

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx	Delta máximo
		N=90	N=83	N = 89	N=87	N=86	N=74	N=94
PNGAL	Total	200 (116 – 307)	210 (125 – 335)	241 (112 – 429)	218 (151 – 403)	208 (135 – 403)	216 (110 – 349)	345 (213 – 672)
	Sobreviventes	197,49 (117 – 326)	213,43 (129 – 337)	199,73 (110 – 343)	226,06 (129 – 335)	228,09 (134 – 368)	216,81 (108 – 387)	335,1 (227 – 673)
	Não- sobreviventes	165,35 (98 – 249)	309 (105 – 389)	279,5 (183 – 529)	629,01 (256 – 759)	619,1 (301 – 689)	503,5 (281 – 697)	664,8 (345 – 851)
	p	0,51	0,64	0,22	0,001	0,001	0,001	0,018
	AUC	0,44 (0,28 – 0,61)	0,51 (0,32 – 0,70)	0,59 (0,40 – 0,79)	0,76 (0,60 – 0,92)	0,79 (0,66 – 0,92)	0,8 (0,68 – 0,92)	0,66 (0,52 – 0,81)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do PNGALP. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante hepático).

FONTE: Elaborado pela autora.

No nosso estudo, o período mais determinante para não sobreviventes foi às 18 horas após o transplante, apresentando AUC de 0,76 (IC 95% 0,60 – 0,92). O valor de corte neste período foi de 483 ng/ml, apresentando sensibilidade de 70% e especificidade de 60%.

Em 24 horas, apresentou AUC mais alta de 0,79 (IC 95% 0,66 – 0,92), sendo que o valor de corte para determinar não sobreviventes, neste período, foi de 496,55 ng/ml, apresentando sensibilidade de 77% e especificidade de 64%.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 17 - Diagrama de caixa o valor do PNGAL (ng/ml) e a mortalidade 18 horas após o transplante

4.7.6 UNGAL e grupos de sobreviventes e não sobreviventes no perioperatório de transplante hepático

Na primeira coleta no pré-operatório, houve alta diferenciação entre as medianas nos grupos de sobreviventes (33ng/ml) e não sobreviventes (210,40 ng/ml), aumento de 6,67 vezes, apresentando significância estatística 0,02. No período seguinte, intraoperatório, continua a diferença entre as medianas, mas sem significância. Seis horas após o transplante, alcançou-se a maior diferença, de 1.122,6 ng/ml, entre as medianas de sobreviventes e não sobreviventes – aumento de 10,92 vezes. Nos demais períodos, a mediana continuou mais alta no grupo de não sobreviventes, porém sem significância estatística.

Tabela 38 - UNGAL e grupo de sobreviventes e não sobreviventes por período de coleta

		Pre-op.	Intra-op.	6 horas após Tx	18 horas após Tx	24 horas após Tx	48 horas após Tx	Delta máximo
		N= 69	N=83	N=89	N=75	N=71	N=62	N=92
UNGAL	Total	34 (15 – 372)	75 (22 – 646)	133 (35 – 735)	130 (44 – 804)	146 (34 – 676)	86 (19 – 739)	305 (115 – 1159)
	Sobreviventes	33 (19 – 210)	47,1 (20 – 522)	113,1 (28 – 817)	131,2 (37 – 818)	147,8 (42 – 546)	164,2 (36 – 474)	214,8 (95 – 1608)
	Não- sobreviventes	220,4 (49 – 549)	181,71 (42 – 3046)	1235,7 (77 – 3806)	309,69 (138 – 3718)	332,71 (109 – 3861)	354 (75 – 3723)	3291 (340 – 3950)
	p	0,02	0,11	0,005	0,06	0,08	0,09	0,004
	AUC	0,69 (0,50 – 0,89)	0,67 (0,40 – 0,92)	0,81 (0,65 – 0,97)	0,83 (0,68 – 0,97)	0,86 (0,73 – 0,99)	0,69 (0,45 – 0,93)	0,83 (0,69 – 0,98)

NOTA: Os dados estão expressos como mediana e percentil (25-75), conforme a distribuição não paramétrica do UNGALP. O teste de normalidade realizado foi Shapiro-Wilk. A AUC e o intervalo de confiança de IC (95%). Tx (transplante).

FONTE: Elaborado pela autora.

Todos os períodos das coletas apresentam alto desempenho na determinação de não sobreviventes, com AUC entre 0,67 (IC 95% 0,40 – 0,92) mínima e 0,86 (IC 95% 0,73 – 0,99) máxima; sendo que apenas os períodos pré-operatório, 6 horas após o transplante, e o delta máximo demonstraram significância estatística $p < 0,05$.

No nosso estudo, o período de 6 horas após o transplante apresentou a melhor performance na determinação de não sobreviventes, com AUC de 0,81 com IC de 95% 0,65 -0,97. O valor de corte neste período foi de 242,06 ng/ml, apresentando sensibilidade de 86% e especificidade de 64%.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 18 - Diagrama de caixa o valor do UNGAL (ng/ml) e a mortalidade 6 horas após o transplante.

FONTE: Elaborado pela autora.

Gráfico 19 - ROC para avaliar a mortalidade e o UNGAL por período de coleta

4.8 Biomarcador NGAL plasmático e creatinina em relação à necessidade de TRS, desfecho de tempo de UTI, internação e mortalidade

Foi avaliada a hipótese da frequência e da evolução (tempo de UTI, necessidade de TRS e mortalidade) dos pacientes que apresentam biomarcadores positivos sem elevação dos níveis de creatinina plasmática, biomarcador positivo (BM+) e creatinina negativa (Cr-) em relação aos grupos BM+/Cr+, BM-/Cr- e BM-/Cr+.

A análise da divisão dos grupos em relação à positividade ou à negatividade foi determinada pelos seguintes critérios: creatinina positiva e negativa (foi considerada de acordo com o grupo não IRA e IRA, pelo critério KDIGO definido no estudo); biomarcador positivo e negativo foi considerado baseado no valor de corte: 198 ng/dl, para PNGAL e 136 ng/ml para UNGAL, determinado pela melhor AUC do diagnóstico da IRA e pelo melhor ponto “J” (Younden’s Index), que é a sensibilidade *versus* a especificidade. Nesta hipótese, o grupo de maior interesse BM (+) Cr (-) teve desfecho de necessidade de TRS, mortalidade e tempo de UTI e internação maiores do que os outros grupos: BM-/Cr- e BM-/Cr+.

A evolução de cada grupo, de acordo com o desfecho, encontra-se na Tabela 39, abaixo.

Tabela 39 - Avaliação do resultado do biomarcador PNGAL nos grupos positivo ou negativo para o PNGAL (BM) e a Scr em relação aos desfechos

Grupo	Número	TRS	Mortalidade	Tempo UTI	Tempo hosp.
1.BM(PNGAL)+/Scr+	55 (100)	34 (61,8)	19 (34,5)	07 (4 – 16)	30 (18 – 52)
2.BM (PNGAL)+/Scr-	28 (100)	04 (14,3)	02 (7,1)	05 (2,25 – 6,75)	16 (10,75 – 27)
3. BM(PNGAL)-/Scr+	13 (100)	0 (0)	03 (23,1)	04 (0,75 – 7,5)	12,50 (2,25 – 18,25)
4. BM(PNGAL)-/Scr-	04 (100)	0 (0)	02 (50)	03 (1 – 4)	14 (8 – 17,50)

NOTA: As variáveis estão representadas em n (%) e os tempo em mediana (percentil 25 - 75).

FONTE: elaborado pela autora.

Tabela 40 - Avaliação do resultado do biomarcador UNGAL nos grupos positivo ou negativo para o UNGAL (BM) e a Scr em relação aos desfecho

Grupo	Número	TRS	Mortalidade	Tempo UTI	Tempo hosp.
1.BM(UNGAL)+/Scr+	46 (100)	32 (69,6)	18 (39,1)	08 (4,75 – 18,25)	32 (18,75 – 57)
2.BM (UNGAL)+/Scr-	20 (100)	04 (20,0)	03 (15,0)	04,50 (2,25 – 10,75)	19,50 (14,25 – 30,50)
3. BM(UNGAL)-/Scr+	13 (100)	02 (15,4)	03 (23,1)	04 (2,5 – 6,5)	19 (10,50 – 24,50)
4. BM(UNGAL)-/Scr-	21 (100)	00 (00,0)	02 (09,5)	03 (2 – 5)	13 (8 – 17,50)

NOTA: As variáveis estão representadas em n (%) e os tempo em mediana (percentil 25 - 75).

FONTE: Elaborado pela autora.

O grupo 1, formado da positividade da Cr e do BM (BM+/Cr+), foi o grupo com pior desfecho em ambos biomarcadores, PNGAL e UNGAL, com 55 e 46 pacientes incluídos, respectivamente; houve necessidade de TRS em 61,8% pacientes com o PNGAL e 69,6% com o UNGAL, com 19 (34,5%) e 18 (39,1%) casos de não sobreviventes, respectivamente PNGAL e UNGAL. Tempo de UTI e hospitalização também foram maiores neste grupo, em ambos os biomarcadores. O grupo do BM+ pelo UNGAL foi um pouco mais grave em todos os desfechos do que o PNGAL.

O grupo 2 do BM positivo e da creatinina negativa (BM+/Cr-) foi constituído de 28 (PNGAL) e 20 (UNGAL) pacientes, sendo que 4 precisaram de TRS, que a creatinina avaliada pelo critério KDIGO não foi capaz de determinar; houve dois casos de não sobreviventes (7,1%) pelo PNGAL e três (15%) pelo UNGAL; neste grupo, o tempo de UTI e hospitalização foi maior em relação aos grupos 3 e 4.

No grupo 3 do BM negativo e da creatinina positiva (BM-/Cr+), com 13 pacientes em ambos, PNGAL e UNGAL, nenhum paciente necessitou de TRS pelo PNGAL e dois pacientes necessitaram de TRS (UNGAL), com 3 casos de não sobreviventes em ambos, PNGAL e UNGAL. No grupo 4, formado na negatividade de ambos, BM e Cr (BM- /Cr-), com 4 e 21 pacientes, respectivamente, incluídos por PNGAL/UNGAL, nenhum paciente necessitou de TRS, porém com dois casos de não sobreviventes e o menor tempo de internação hospitalar e de UTI.

4.9 Os métodos tradicionais, bioquímica e microscopia urinária, e os novos, UNGAL e PNGAL, na determinação da IRA

Foi analisada a hipótese se os métodos tradicionais na determinação da IRA, como a bioquímica urinária (FeNa e FeU) e o padrão microscópico urinário (cilindros), associados com os recentes biomarcadores, UNGAL e PNGAL, poderiam ajudar na determinação do diagnóstico da IRA, no pós-operatório de transplante hepático. Para isto, foi realizada uma regressão logística multivariada. Para análise multivariada, foram identificados os fatores associados à IRA na análise univariada com $p < 0,05$ (idade, tempo de anestesia, diurese pós-operatório (poi), BH (poi), padrão microscópico urinário (Cilindros - Perazella), FeUreia, FeNa, PNGAL, UNGAL e SOFA).

Tabela 41 - Odds ratio dos biomarcadores tradicionais e dos recentes na determinação da IRA

Variável	Odds Ratio	Q4 (p)	AUC
Age	0,93 (0,84 – 1,02)	0,14	0,41 (0,29 – 0,52)
Tempo anestesia	1,83 (1,04 – 3,29)	0,03	0,71 (0,60 – 0,82)
Diurese poi	0,99 (0,99 – 1,00)	0,21	0,34 (0,23 – 0,46)
BH poi	1,00 (1,00 – 1,00)	0,16	0,66 (0,55 – 0,77)
Cilindros Perazela(1)	21,30 (1,66 – 272)	0,01	0,60 (0,49 – 0,71)
Cilindros Perazela(2)	28,44 (2,03 – 398)	0,01	
Fe Ureia (1)	0,65 (0,05 – 7,2)	0,72	0,39 (0,27 – 0,50)
Fe Ureia (2)	2,02 (0,15 – 26)	0,59	
Fe Ureia (3)	0,01 (0,001 – 0,29)	0,60	
FeNa (1)	5,42 (0,26 – 109)	0,27	0,52 (0,41 – 0,64)
FeNa (2)	0,49 (0,04 – 5,51)	0,56	
FeNa (3)	0,97 (0,07 – 12)	0,97	
PNGAL (1)	5,09 (0,30 – 83)	0,25	0,66 (0,54 – 0,77)
PNGAL (2)	6,93 (0,31 – 151)	0,21	
PNGAL (3)	0,45 (0,03 – 6,4)	0,55	
UNGAL (1)	95,84 (3,38 – 2713)	0,007	0,69 (0,58 – 0,79)
UNGAL (2)	4,64 (0,28 – 75)	0,28	
UNGAL (3)	50,69 (2,80 – 917)	0,008	
SOFA	1,51 (1,02 – 2,25)	0,03	0,69 (0,59 – 0,80)

NOTA: Cilindros separados em 0 (ausente ou presença de cilindros hialinos), 1 (raros cilindros granulados), 2 (alguns ou numerosos cilindros granulados, leucocitários, epiteliais). UNGAL, PNGAL, FeNa e FeUreia foram classificados conforme sua distribuição de percentis (1, 2, 3 e 4) dos valores do próprio estudo. poi – pós-operatório imediato.

FONTE: Elaborado pela autora.

A bioquímica urinária demonstra baixo desempenho, visto que tanto a FeUreia quanto a FeNa tiveram baixos *Odds ratio* (OR) e AUC.

Dos métodos tradicionais utilizados, a microscopia urinária demonstra resultado positivo para o diagnóstico da IRA, com OR de até 28,44 (IC 95% 2,03 – 398) e significância estatística, com p 0,01, assim como boa AUC 0,60 IC (0,49 – 0,71).

Os métodos recentes, como os biomarcadores UNGAL e PNGAL, tiveram boa performance na determinação da IRA, sendo que o UNGAL teve resultado superior quando comparado com o PNGAL. O UNGAL apresenta OR de até 50,69 (IC 95% 2,8 - 917) e AUC de 0,69 (IC95% 0,58 -0,79), com significância estatística $p=0,007$. O PNGAL apresentou OR de 6,93 (IC 95% 0,31 - 51), AUC de 0,66 (IC 95% 0,54 -0,77) e p 0,21.

As demais variáveis (idade, diurese e BH), apesar de OR próximo ou de 1,00, não apresentaram diferença significativa e baixa AUC. O tempo de anestesia apresentou OR de 1,83, com IC 95% 1,04 – 3,29, com significância estatística $p0,03$ e alta AUC 0,71 (0,60 – 0,82). O escore do SOFA apresentou OR 1,51, com IC 95% 1,02 – 2,25, p 0,03 e alta AUC 0,69 (0,59 – 0,80).

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, a idade média, de 58 anos, foi maior em relação à média encontrada em outras coortes. No estudo de Niemann et al.¹³⁹ e de Wagener et al.¹⁴⁰, a média foi de 54 anos, o que pode refletir em uma coorte mais idosa e potencialmente com maior gravidade. No entanto, nosso estudo mostrou que o grupo com IRA foi significativamente mais jovem, com 53 anos *versus* 57 anos no não IRA (p 0,01); este dado também foi encontrado no estudo de Jeon et al.¹³⁸ – 49 anos IRA e 57 anos não IRA (p 0,02).

De acordo com diversos outros estudos, o sexo masculino foi predominante em receptores de transplante hepático na nossa coorte, com 64 (64%) homens^{86,138,45}.

O IMC é uma ferramenta importante na avaliação do perfil da coorte de pacientes, visto o crescente aumento da obesidade e da síndrome metabólica na população global. No nosso estudo, o IMC foi de 26, com desvio padrão de 4,38; na classificação da WHO/OMS, seria definido como sobrepeso. A comparação desta variável com outros estudos dependerá da etnia da população. Em um estudo com pacientes asiático, após transplante hepático, o IMC médio foi de 24,2, enquanto um norte-americano apresentou IMC médio mais elevado, de 29^{141,140,138}.

O MELD do transplante do nosso estudo foi de 29 – muito maior do que o encontrado em outros estudos americanos, que ficam em torno de 21^{139,138}, demonstrando que nossa coorte constitui-se de pacientes com maior complexidade e gravidade e, conseqüentemente, com piores desfechos. O MELD funcional do nosso estudo foi significativamente maior no grupo IRA (16) *versus* (14) no grupo não IRA (p 0,01), refletindo o peso da creatinina no escore do MELD e, assim, indicando uma potencial disfunção renal destes pacientes. No estudo de Portal et al.⁸⁶, o MELD do grupo com IRA foi de (16) *versus* (14) no não IRA (p 0,06), assim como o encontrado no nosso estudo.

As patologias virais são as mais comumente encontradas como motivo principal do transplante hepático. No nosso estudo, o VHC, 46 casos (46%), e o VHB, 4 casos (4%); juntos representam exatamente 50% das causas de transplante de fígado nesta coorte. Outros estudos também demonstraram as patologias virais como a causa principal de transplante hepático^{140,138,139}. O

estudo de Barreto et al. conseguiu demonstrar associação entre o diagnóstico de patologias virais como principal motivo para o transplante hepático e o desenvolvimento de IRA, porém, no nosso estudo, não houve diferença entre os grupos, de acordo com a causa de falência hepática ¹⁴².

Parâmetros intraoperatórios, como o tempo de isquemia quente, foram associados com a falta de recuperação renal (creatinina sérica <2 mg / dL após o transplante hepático), com OR de 1,08 (1,01-1,16; p = 0,03). Para cada minuto de aumento do tempo de isquemia quente, houve aumento de 8% a 9% no risco de falta de recuperação renal após o transplante hepático¹⁴³. Apesar de não ter sido analisado este dado na regressão logística, nosso estudo demonstrou, na análise univariada, que o tempo de isquemia quente foi significativamente maior no grupo com IRA p<0,0001.

A incidência da IRA varia de acordo com a literatura, entre 17 e 95% após o transplante de fígado ⁴⁵. O nosso estudo demonstrou incidência de IRA de 80%, pelo critério da creatinina pelo KDIGO até 7 dias após o transplante. No entanto, para a análise, foi considerada apenas a IRA moderada e grave, KDIGO 2 e 3, com incidência de 59% (59).

Segundo Barri et al.⁴⁵, a variabilidade da incidência da IRA, após o transplante de fígado, pode estar relacionada ao uso de diferentes definições. No entanto, após 2004, a utilização mais frequente, do sistema de classificação RIFLE, seguido, em 2007, pelo AKIN e, mais atualmente, pelo KDIGO, em 2012, permite que a incidência da IRA possa ser comparada entre diferentes estudos e populações. No diagnóstico de IRA no hepatopata grave, assim como após o transplante de fígado, geralmente as publicações apresentam determinação apenas da IRA moderada e grave, assim como o critério utilizado em nosso estudo.

Como no estudo de Barri et al.⁴⁵, avaliando o diagnóstico de IRA em 1.050 pacientes após o transplante hepático, em que foram divididos em três grupos, de acordo com o aumento da creatinina de base – 0,5mg/dl (grupo 1), 1,0 mg/dl (grupo 2) e 2,0 mg/dl ou 50% (grupo 3) – e avaliados desfechos como TFG, sobrevivência e evolução para DRC em 1 e 2 anos após o transplante. Os resultados demonstram que a IRA mais grave (>2,0 mg/dl) tem piores

prognósticos, com redução da sobrevida e aumento de DRC do que a IRA leve, como o grupo 1⁴⁵.

No estudo de Kapanagiotou et al.¹⁴⁴, com 79 pacientes submetidos ao transplante de fígado, o diagnóstico da IRA foi definido como aumento da creatinina sérica de 1,5 vezes acima da creatinina basal ou aumento absoluto de >2,0 mg/dl. A incidência de IRA foi de 29,3%, sendo que 7 pacientes necessitaram de TRS. O grupo com IRA apresentou maior tempo de ventilação e UTI, assim como MELD-Na e mortalidade maior. No nosso estudo, o grupo com IRA também obteve maior tempo de VM, de DVA, de UTI e internação hospitalar, com significância estatística $p < 0,05$. Em um artigo mais recente, de 2015, publicado por Hilmi et al.¹⁴⁵, com 424 pacientes submetidos ao transplante de fígado, descreve-se que foi utilizado um modelo para prever IRA. O diagnóstico de IRA foi baseado no critério KDIGO e definido como aumento da creatinina sérica de 50% acima da creatinina de base, que foi considerada como a creatinina do pré-operatório até 48 horas após o transplante. A incidência da IRA foi de 52% (221 pacientes) até 72 horas após o transplante; o desfecho foi avaliado com 3 meses e 1 ano, respectivamente, para necessidade de TRS 15 (3,8%) e 5 (1,4%) e para incidência de DRC 37 (9,3%) e 20 (5,7%).

Um estudo brasileiro, publicado em 2015, conduzido por Barreto et al.¹⁴², com 134 pacientes submetidos a transplante hepático, objetivou avaliar fatores de risco de IRA e mortalidade em 30 dias. A IRA foi definida pelo AKIN, com aumento de >2 vezes da creatinina sérica (AKIN 2 ou 3). Nas primeiras 72 horas após o procedimento, a creatinina de referência foi utilizada no lugar da creatinina base. A IRA ocorreu em 46,7% (64) dos pacientes até 72 horas após o transplante, 33 pacientes necessitaram de TRS. Os fatores de risco de IRA foram hepatite viral, tempo de isquemia quente e lactato sérico. O tempo de UTI e hospitalar foi maior no grupo IRA. A mortalidade foi de 15% em 30 dias e houve 36 pacientes que evoluíram com DRC; MELD e Na>22 foram preditores de necessidade de TRS.

No nosso estudo, o grupo IRA também apresentou maior tempo de internação hospitalar, de isquemia quente e UTI; a mortalidade em 30 dias foi de 17%, próxima ao valor encontrado no estudo de Barreto et al.¹⁴².

Apesar da melhora na preservação de órgãos, técnicas cirúrgicas e protocolos de imunossupressão, a incidência de IRA após transplante hepático não diminuiu, aproximadamente 50% na maioria dos estudos ^{72,145,142}. Dificuldades na intervenção precoce contribuem significativamente para o mau prognóstico da IRA. As limitações do uso de creatinina sérica (Scr) em pacientes com doença hepática são mais pronunciadas devido à frequência de desnutrição, alteração do metabolismo hepático e diminuição da massa muscular ^{50,66}. Neste contexto, novos biomarcadores de lesão renal são mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de IRA ⁶⁷, sendo o NGAL um biomarcador amplamente estudado – e escolhido neste estudo.

A comercialização do NGAL como o Santo Graal no diagnóstico da IRA é um tanto controversa ¹⁴⁶, visto que, dentre os inúmeros tipos de ensaios de NGAL disponíveis no mercado, a maioria utiliza a plataforma ELISA não automatizada, o que dificulta a comparação deste protocolo e de diferentes estudos.

O primeiro kit para a determinação quantitativa e automatizada do NGAL pelo método ELISA foi desenvolvido pela Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, EUA) para a avaliação urinária do NGAL, apresentando valor de corte de 141ug/L IC 95% (125-158u/L), sendo que a avaliação sanguínea com EDTA ou plasma foi criada pela Triage Meter plataforma (Biosite-Inverness Medical, Waltham, EUA), com valor de corte de 163 u/L IC (109-221u/L) ¹⁴⁷.

Recentemente, a Bioporto (Bioporto Diagnostics A/S, Gentfte, Dinamarca) desenvolveu um novo imunoensaio turbidimétrico de partícula reforçada (PETIA) que possui as vantagens da sua flexibilidade (adaptação em química clínica em diferentes analisadores), da automatização (mais perto da prática clínica) e do uso em matrizes biológicas diferentes (urina e plasma); por isto, foi o método escolhido para este protocolo ¹⁴⁸. Foi autorizado o uso do NGAL Bioporto (Bioporto Diagnostics A/S, Gentfte, Dinamarca) em agosto de 2014, pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency, em novembro de 2014. No Brasil, a ANVISA autorizou (nº 1000901) seu uso no laboratório da Labtest (Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil) desde 2012, onde foi procedida a análise deste protocolo (Anexo 5).

O NGAL é expresso em níveis muito baixos em vários tecidos humanos, incluindo rim, traqueia, pulmões, estômago e colón. Seu papel fisiológico exato, desempenhado no rim, permanece um mistério^{60,149}.

Devido existirem três formas moleculares conhecidas do NGAL, o ensaio atual deve diferenciar o NGAL produzido pelas células do epitélio tubular, forma de 25 kDa monômero, das outras: 45 kDa, do homodímero predominantemente secretado pelos neutrófilos, e 145 kDa NGAL/matrix metalaproteinase-9 (MMP9) covalentemente complexo heterodímero^{150,151}.

FONTE: Retirado de Clin Chem Lab Med, Lippi G e Plebani M¹⁴⁹.

Figura 5 - Tipos de NGAL

De acordo com Mårtensson et al.¹⁵² e Cai et al.¹⁵⁰, a combinação de dois ELISA, um para determinar a forma monomérica e outro para a homodimérica, pode melhorar a precisão do diagnóstico de um imunoensaio na urina de pacientes para o diagnóstico da IRA.

O NGAL PETIA (Bioporto Diagnostics A/S, Gentfte, Dinamarca) avalia as duas formas, monomérica e homodimérica, de NGAL. O resultado deste imunoensaio é o NGAL total, que é a soma destas duas formas, com prevalência maior (99,3%) para a forma monomérica específica da expressão renal¹⁵³.

Os fatores de confusão na determinação do NGAL, no diagnóstico da IRA, estão relacionados com os processos de hipóxia e infecção, podendo interferir nos resultados do imunoensaio, como a sepse – que aumentariam a expressão do NGAL homodimérico⁶⁵.

No estudo de Bangert et al.¹⁵⁴, com 151 pacientes internados na UTI com diagnóstico de sepse severa, foi avaliado o NGAL ELISA (Bioporto Diagnostics A/S, Gentte, Dinamarca); no diagnóstico da IRA, que teve incidência de 54% (81), a performance do NGAL na determinação da IRA foi boa, apresentando AUC ROC de 0,75, no plasma, e de 0,78, na urina. A forma monomérica foi a mais encontrada; os baixos valores de homodímero tiveram pouco impacto na interpretação dos resultados obtidos.

No nosso estudo, não foi determinada a normalização do valor do NGAL urinário pela taxa de correção da creatinina, devido não haver clara orientação quanto se a normalização oferece melhoria no desempenho do NGAL na IRA. O objetivo seria corrigir o débito urinário para os casos de oligúria ou polaciúria, evitando concentração ou diluição deste biomarcador; porém, o tempo de liberação da creatinina é diferente do tempo do biomarcador e o nível normalizado será afetado por esta diferença, não representando um valor real¹⁵⁵.

Além da variabilidade do imunoensaio escolhido, a unidade de medida na interpretação dos estudos do NGAL deverá ser considerada – as mais comumente encontradas são: ng/ml, µg/L, ng/dl, mg/ml e µg/mmol.

A determinação do valor normal do NGAL, em adultos saudáveis, tem sido pouco publicada. Entretanto, foram encontrados alguns estudos, como o de Cullen et al.¹⁵⁶, que analisaram a urina, pelo Abbot-Architec, de 174 pessoas saudáveis, sendo 100 homens e 74 mulheres com idades entre 19 e 88 anos. O valor do imunoensaio foi normalizado pela creatinina urinária; o valor de corte foi de 107 µg/mmol (13 µg/mmol); houve maior concentração em mulheres, idosos e na presença de leucocitúria.

Stejkal et al.¹⁵⁷ analisaram o NGAL da Biovender no soro de 136 indivíduos não obesos saudáveis (53 homens e 83 mulheres). Os autores encontraram valores medianos (78,8 µg/L, para homens, e 80 µg/L, em mulheres). Pernnemans et al. analisaram o NGAL ELISA (RD System Europe, Abingdon,

UK), e outros biomarcadores urinários, em 338 indivíduos saudáveis, sendo 199 mulheres e 139 homens com idade entre 0 e 95 anos; o intervalo de referência do NGAL da faixa etária 21-95 anos foi de 73,88 – 211,16 µg/L, em mulheres, e 149,26 – 182,58 µg/L, em homens, com maior expressão em idosos ¹⁵⁸.

O NGAL PETIA (Bioporto Diagnostics A/S, Gentfte, Dinamarca) foi avaliado em 200 indivíduos saudáveis não obesos, sendo 137 homens e 63 mulheres, com média de idade de 39 anos (DP 11,2), com intervalo de referência, no plasma, proposto de 38,7 – 157,6 ng/ml, para mulheres, e de 24,4 – 142,5 ng/ml, para homens, e, na urina, <9 – 54,5ng/ml, para ambos os sexos, com valores médios em homens mais elevados do que nas mulheres, respectivamente, 78,9 ng/ml vs 73,8 ng/ml; houve diferença significativa com relação à idade ¹⁵⁵.

No estudo descrito acima, conduzido por Makris et al. ¹⁵⁵, o valor de corte em indivíduos saudáveis foi de 78,9 ng/dl e 73,9 ng/dl, respectivamente, para mulheres e homens. Nosso estudo apresentou valor de corte de 198 ng/dl, para o diagnóstico da IRA, no pós-operatório de transplante hepático, com sensibilidade de 87% e especificidade de 71% – aumento de aproximadamente 2,5 vezes do valor encontrado por Makris em indivíduos saudáveis.

Inúmeros estudos demonstraram a capacidade de o PNGAL diagnosticar a IRA, como o trabalho de Constantin et al., no qual foi avaliado o NGAL plasmático de 88 pacientes na admissão da UTI, sendo que o valor de corte de 155mmol/l foi preditor de IRA, com sensibilidade de 82%, especificidade de 97% e AUC de 0,92 ¹⁵⁹.

A determinação da IRA pelo PNGAL, no nosso estudo, apresentou boa performance. Seis horas após o transplante, a mediana no grupo não IRA foi de 138 ng/dl *versus* 265 ng/dl no grupo IRA, com p 0,01 e AUC de 0,69. Os demais períodos da coleta, 18, 24 e 48 horas após o transplante, tiveram excelente AUC, respectivamente, de 0,74, 0,81 e 0,80. O PNGAL na análise de regressão logística para IRA apresentou OR de 6,93 (IC 95% 0,31 -151), com p de 0,21.

Na meta-análise de Haase et al. ¹⁶⁰, com 19 estudos, totalizando 2.538 pacientes, dos quais 487 (19,2%) desenvolveram IRA, o NGAL demonstrou ser

de diagnóstico e valor prognóstico para IRA, com OR de 18,6 (IC 95% 9 - 38,1) e AUC de 0,81 (IC 95% 0,73 – 0,89). O valor de corte variou entre 100 e 270 ng/ml, porém, foi sugerido valor de 150 ng/dl para o diagnóstico da IRA.

No nosso estudo, o valor de corte do PNGAL foi de 198 ng/ml, com sensibilidade de 87%, especificidade de 71%, VPP de 0,81 e VPN de 0,79. O valor do UNGAL foi de 136 ng/dl, com sensibilidade de 68%, especificidade de 76% e VPP de 0,80 e VPN 0,62; os valores de corte determinados no estudo encontram-se dentro da variabilidade apresentada na meta-análise de Haase.

Em outra meta-análise recente, de Zhou et al.¹⁶¹, com 24 estudos (4.066 pacientes) de 9 países, incluindo estudos com NGAL sérico e urinário, a sensibilidade para o diagnóstico de IRA foi de 0,68 [IC 95% 0,65–0,70] e a especificidade foi de 0,79 (IC 95% 0,77–0,80), próximo aos valores encontrados no nosso estudo pelo UNGAL.

No nosso estudo, o UNGAL obteve resultados promissores na predição do diagnóstico da IRA, apresentando boa AUC, de 0,61, no pré-operatório, antes da cirurgia. Após a reperfusão portal, alcançou a AUC de 0,67, com significância estatística, com sua melhor performance 6 horas após a cirurgia, com $p < 0,0001$ e AUC de 0,76 (IC95% 0,67 -0,86).

Apesar dos resultados no nosso protocolo com o UNGAL, na determinação do diagnóstico da IRA, não serem melhores do que o PNGAL, acreditamos que muitos pacientes diagnosticados com o UNGAL tiveram lesão renal, porém não foi grave o suficiente para mudança da função renal. De acordo com Furhman e Kellum, é importante compreender que a ausência de alteração funcional não exclui a lesão¹⁶². Tanto que houve dois casos na coorte que estavam como critério do KDIGO 0, pela creatinina sérica, no grupo não IRA, porém houve elevação do UNGAL (980 ng/ml e 1496 ng/ml) e evolução com necessidade de TRS, respectivamente, 1 e 12 dias após o transplante.

Na análise de regressão logística na determinação da IRA, no nosso estudo, o UNGAL apresentou OR de 95,84 (IC 95% 3,38 - 2713), com p de 0,007.

O estudo de Bennett et al.¹⁶³ indicou claramente que o UNGAL é um poderoso BM precoce, que precedeu o aumento da creatinina sérica de 2 a 3 dias após a CEC.

Em relação ao tempo do diagnóstico da IRA no perioperatório, no nosso estudo, o pico do diagnóstico da IRA pelo valor de corte do PNGAL foi no período perioperatório, 28 horas antes da creatinina por quimioluminescência, e o do UNGAL, 22 horas, permitindo um diagnóstico precoce da IRA, em média, 1 dia antes do diagnóstico pela creatinina.

No passado, a bioquímica urinária foi frequentemente utilizada para avaliar a possibilidade de reversão da IRA. Artigos clássicos estabeleceram valores de índices urinários que foram utilizados para distinguir a IRA “pré-renal” (rapidamente reversível) funcional, atribuída à baixa perfusão renal, da “renal” estrutural atribuída à NTA. Entretanto, estudos recentes têm questionado a utilidade de se mensurarem eletrólitos urinários, especialmente porque eles não apresentam relação com perfusão renal nem com duração da IRA (transitória *versus* persistente)¹⁶⁴.

Na avaliação da bioquímica urinária, no nosso estudo, a FeNa e a FeK, apenas, apresentaram diferenciação significativa nos grupos não IRA e IRA, 24 horas após o transplante, com alta AUC (0,84 e 0,73), após o transplante; na regressão logística, a FeNa apresentou OR de 5,42 (IC 95% 0,26 -109), com p de 0,27. A FeU e o SIDU não apresentaram boa performance na diferenciação dos grupos não IRA e IRA, gerando dúvidas sobre se o resultado da bioquímica urinária (FeU e SIDU) poderia nos auxiliar verdadeiramente na prática clínica para a determinação e ou a diferenciação da IRA.

O estudo de Perazella et al.¹⁶⁵ demonstra a utilidade da avaliação dos números de cilindros granulares no escore proposto pelo grupo, em 2009, para a distinção entre a IRA pré-renal da NTA.

Vários estudos demonstram que a microscopia urinária é um promissor biomarcador no diagnóstico e na diferenciação da IRA; porém, no nosso estudo, não houve significância estatística em nenhum período da coleta, na avaliação da microscopia urinária, apesar de o número de cilindros ser mais frequente no grupo da IRA. Contudo, a análise de regressão logística múltipla demonstrou resultado promissor, com OR de 28,44 (IC de 95% 2,03 - 398), p de 0,01.

No estudo de Ariza¹⁶⁶, o PNGAL demonstrou melhores resultados para avaliar a função renal do que o UNGAL – estudo realizado com 716 pacientes

hospitalizados por complicação de cirrose. O nosso estudo também demonstra melhor performance do PNGAL, na avaliação do diagnóstico da IRA do que o UNGAL; porém, na avaliação da gravidade da IRA, o UNGAL apresenta melhores resultados do que o PNGAL.

Neiman et al.¹³⁸ avaliaram 59 pacientes após o transplante de fígado e também demonstraram que o PNGAL foi um bom preditor de IRA após o transplante de fígado.

O UNGAL (Architec, Abott Park, IL) foi preditor de severidade da IRA em 196 crianças submetidas ao *bypass* cardipulmonar (CEC), o valor de corte foi de 100ng/ml, 2h após; a AUC foi de 0,95, com sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,90; também foi preditor de diálise (AUC-0,86) e mortalidade (AUC-0,91). Neste mesmo período, o valor do UNGAL foi preditor independente de duração da IRA ($p<0,0001$)¹⁶³.

No nosso estudo, o PNGAL teve boa performance na determinação da gravidade da IRA, pelo critério do KDIGO, no período de 6 horas após a cirurgia, demonstrando AUC de 0,62 e p de 0,04. Os demais períodos (18, 24 e 48 horas após o transplante) também apresentaram boa performance. Quarenta e oito horas, após o transplante hepático, foi a melhor AUC de 0,76, com p de $<0,0001$. O valor de corte foi de 245 ng/ml, para sensibilidade de 85% e especificidade de 64%.

O UNGAL também apresentou excelente performance na determinação da gravidade da IRA neste protocolo. No pré-operatório, houve distinção entre o estadiamento do KDIGO, com AUC de 0,67 (IC95% 0,47 -0,87). Após a reperfusão portal, houve significância estatística $p0,009$ e ótima AUC de 0,72 (IC 0,51 -0,92). A melhor AUC foi seis horas após o transplante hepático, de 0,84 (IC95% -,71 -0,96) e $p<0,0001$; as demais coletas, 18 e 24 horas após o transplante, obtiveram excelente resultado.

Na meta-análise de Hall et al.¹⁶⁷, com 91 pacientes transplantados renais, a incidência de necessidade de TRS foi de 4,3%, sendo que o NGAL, nesta determinação, apresentou OR de 12,9 e AUC de 0,78.

A incidência de necessidade de TRS no nosso estudo foi de 38 (38%) pacientes, representando 64,4% dos pacientes com IRA.

Ainda no estudo de Hall et al.¹⁶⁷, o NGAL e a IL18 urinária foram preditores de necessidade de TRS até uma semana após o transplante. O NGAL apresentou ótima AUC, de 0,81 (IC 95% 0,70 – 0,92), seis horas após o transplante, e também foi preditor de recuperação do enxerto em até 3 meses.

No nosso estudo, o desempenho do UNGAL, na determinação dos pacientes que necessitaram de TRS, foi excelente, desde o período pré-operatório, antes de serem submetidos ao transplante de fígado, apresentando $p < 0,001$ e AUC de 0,74 (IC95% 0,72 -0,86), mantendo sua performance nas demais coletas, depois da reperfusão portal, 6, 18, 24 e 48 horas, após o transplante, com significância estatística $p < 0,05$ e AUC, respectivamente, de 0,77, 0,85, 0,80, 0,74, 0,73 e 0,82. A sua melhor performance foi 6 horas após o transplante, com $p < 0,0001$, AUC 0,85 (IC95% 0,77 -0,93) e valor de corte de 210,95 ng/ml, para sensibilidade de 86% e especificidade de 80%.

O PNGAL também teve excelentes resultados, na determinação da necessidade de TRS, porém com sua elevação um pouco mais tardia do que o UNGAL, no intraoperatório (após a reperfusão portal), com excelente performance 6, 18, 24 e 48 horas após o transplante hepático, com $p < 0,05$ e AUC, respectivamente, de 0,66, 0,73, 0,84, 0,88 e 0,88. O valor de corte, 18 horas após o transplante, foi de 286,1 ng/ml, para sensibilidade de 87% e especificidade de 83%.

No estudo de Constantin et al.¹⁵⁹, o valor de corte do NGAL foi de 330 mmol/l, para avaliar a necessidade de TRS.

O valor do NGAL urinário (Architect, Abbot Park, IL) foi correlacionado com a necessidade de diálise ($r:0,48$ $P0,01$), apresentando AUC de 0,86, duas horas após o *bypass* cardiopulmonar em crianças¹⁶³.

Bhavsar et al.¹⁶⁸ concluíram que níveis mais elevados de NGAL (luminex) foram associados com incidência de DRC estágio 3. Alguns pesquisadores discutem se a associação do nível do NGAL não está relacionada exclusivamente ao aumento dos neutrófilos, já descritos por Tian et al.¹⁶⁹, e sustentam que seriam necessários mais estudos para elucidar esta questão¹⁷⁰.

A incidência de DRC foi descrita, por Ojo et al.¹⁷¹, como de 8%, 13,9% e 18,1%, respectivamente, no período de 12, 36 e 60 meses após o transplante de fígado, sendo o risco relativo de 1,00 de desenvolver DRC. O diagnóstico de

DRC após transplante de fígado diminui a sobrevida do paciente, sendo que, em 13 anos, a sobrevida é de 28,2%, comparado com 68,8% de um paciente sem DRC ¹⁷².

No nosso protocolo, houve apenas dois casos de evolução para DRC. Devido ao curto seguimento, não é possível realizar correlações significativas neste momento.

Na meta-análise de Haase et al.¹⁶⁰, a incidência de mortalidade foi de 5,4%, sendo que o NGAL, nesta determinação, apresentou OR de 8,8 e AUC de 0,70.

A incidência de mortalidade no nosso estudo foi de 26 pacientes (26%), sendo 21 (81%) pacientes no grupo IRA.

No estudo de Ariza ¹⁶⁶, o PNGAL e o UNGAL demonstraram-se fortes preditores de prognóstico; sendo que o UNGAL foi significativamente preditivo na acúrcia do escore do MELD na avaliação de 28 dias de mortalidade AUC 0,88 (0,83 – 0,92).

O UNGAL permaneceu elevado em todos os períodos da coleta. Na primeira coleta, no período pré-operatório antes mesmo da cirurgia, foi possível determinar não sobreviventes, com p de 0,02 e ótima AUC de 0,69 (IC95% 0,50 - 0,89). O valor de corte, 6 horas após o transplante, foi de 242 ng/dl, com sensibilidade de 86% e especificidade de 64%.

O PNGAL também teve excelentes resultados na predição da necessidade de TRS e mortalidade, porém, com sua elevação mais tardia do que o UNGAL. Dezoito horas após o transplante, foi o melhor período na determinação de não sobreviventes, com p de 0,001 e ótima AUC de 0,76 (IC95% 0,60 - 0,92). O valor de corte, 18 horas após o transplante, foi alto – de 483 ng/ml, para sensibilidade de 70% e especificidade de 60%.

No estudo de Bennett et al.¹⁶³, o valor do NGAL urinário (Architect, Abbot Park, IL) também foi correlacionado com a mortalidade (r:0,53 p 0,01), apresentando AUC de 0,91, duas horas após o *bypass* cardiopulmonar em crianças.

O estudo de Dent et al. ¹⁷³, utilizando o PNGAL (Biosite Inc, San Diego, EUA), em 120 crianças submetidas ao *bypass* cardiopulmonar, utilizou valor de corte de 150 ng/ml, predição de IRA; 2 horas após (CBP),

apresentou AUC de 0,96. No período, também foi fortemente correlacionado com a duração da IRA ($r=0,57$, $p<0,001$) e o tempo de internação hospitalar ($r=0,44$, $p<0,001$), sendo que, em 12 horas, o PNGAL foi correlacionado com a mortalidade ($r=0,48$, $p=0,004$).

No estudo de Daniels et al.¹⁷⁴, o PNGAL (Alere Inc, Waltham, EUA) foi mensurado em 1.393 pacientes adultos com doença cardiovascular (DCV) e seguidos por 11 anos. Destes, 436 não sobreviveram e 169 morreram por DCV. O PNGAL foi preditor de mortalidade por DCV, com razão de risco de 1,33% e 1,19% por todas as causas de mortalidade.

A ADQI recomenda a combinação simultaneamente de marcadores funcionais e de danos nos rins, fornecendo um método fácil para estratificar pacientes com IRA. Na apresentação inicial, os pacientes seriam classificados em 1 dos 4 grupos (BM+Cr+, BM+Cr-, BM-Cr+ e BM-Cr-) e, em seguida, poderiam ser avaliados ao longo do tempo para ver suas transições entre as categorias. Esta classificação fornece uma nova abordagem para avaliar pacientes com IRA, para diagnóstico, estadiamento, diagnóstico diferencial e prognóstico, modificando o conceito atual da IRA e expandindo os critérios diagnósticos para a IRA¹⁷⁵.

O grupo da IRA subclínica é o mais visado, pois a creatinina encontra-se negativa e o biomarcador positivo. Neste grupo, há dano tubular sem perda funcional. Ronco et al.¹⁷⁶ demonstraram, na figura abaixo, as divisões dos grupos.

FONTE: Retirado de Blood Purif, RoncoC¹⁷⁶.

Figura 6 - Os novos critérios para o diagnóstico da IRA

Na meta-análise de Haase et al.¹⁷, com 2.322 pacientes com síndrome cardiorrenal tipo 1, os grupos foram divididos em NGAL + e NGAL- e Cr + e Cr -. Os desfechos avaliados foram: necessidade de TRS, mortalidade hospitalar, tempo de internação na UTI e hospitalar.

O PNGAL total de 977 pacientes, a divisão dos pacientes entre os grupos e os desfechos seguem nas Tabelas 42.

Tabela 42 – Resultado do biomarcador NGAL plasmático nos grupos positivo e negativo para o NGAL e a Cr em relação aos desfechos

Grupo	Número	TRS	Mortalidade	Tempo UTI	Tempo hosp.
NGAL+ Cr+	257 (26,3)	22 (8,6)	40 (15,6)	8,6 (8-11,9)	25,5 (18-33,9)
NGAL+ Cr-	138 (14,1)	02 (1,5)	18 (13)	6,5 (4,3-9)	14,6 (8,1-22,7)
NGAL- Cr+	44 (4,5)	06 (13,6)	06 (13,6)	5,1 (3-11,9)	11,1 (4,5-21,1)
NGAL- Cr -	538 (55,1)	0 (0)	27 (5)	4 (2,2-5,4)	9,7 (7,3 -20,3)

NOTA: Adaptação do estudo de Haase et al.¹⁷⁷, do resultado do biomarcador NGAL plasmático nos grupos positivo e negativo para o NGAL e a Cr em relação aos desfechos.

FONTE: Elaborado pela autora

A Tabela 39, demonstra os resultados do nosso estudo do PNGAL. Quando comparado com o estudo de Haase et al.¹⁷⁷, apresenta resultados semelhantes quanto à classificação dos grupos e aos desfechos.

Tabela 39 - Avaliação do resultado do biomarcador PNGAL nos grupos positivo e negativo para o PNGAL (BM) e a Scr em relação aos desfechos

Grupo	Número	TRS	Mortalidade	Tempo UTI	Tempo hosp.
1.BM(PNGAL)+/Scr+	55 (55)	34 (61,8)	19 (34,5)	07 (4 – 16)	30 (18 – 52)
2.BM (PNGAL)+/Scr-	28 (28)	04 (14,3)	02 (7,1)	05 (2,25 – 6,75)	16 (10,75 – 27)
3. BM(PNGAL)-/Scr+	13 (13)	0 (0)	03 (23,1)	04 (0,75 – 7,5)	12,50 (2,25 – 18,25)
4. BM(PNGAL)-/Scr-	04 (04)	0 (0)	02 (50)	03 (1 – 4)	14 (8 – 17,50)

NOTA: As variáveis estão representadas em n (%) e os tempo em mediana (percentil 25 - 75).

FONTE: Elaborado pela autora.

O grupo de IRA subclínica, com BM+ e Cr-, tem papel fundamental na avaliação na prática clínica, visto que estes pacientes têm evolução, no geral, pior do que os demais grupos 3.BM- /Cr+ e 4.BM- /Cr- .

A sugestão da ADQI é otimizar a utilização dos biomarcadores, conjuntamente com a creatinina sérica, a fim de haver adequada estratificação destes pacientes ¹⁷⁵.

O nosso trabalho é limitado porque trata-se de um estudo unicêntrico e de tamanho limitado; portanto, deve ser confirmado em um estudo multicêntrico de maior porte.

Na nossa coorte, avaliamos a predição e a gravidade da IRA, a necessidade de TRS e a mortalidade (desfechos) pelos UNGAL e PNGAL. Observamos aumento do padrão de elevação no grupo com desfecho positivo (IRA, KDIGO3, TRS, e não-sobreviventes) em relação ao grupo com desfecho negativo (não IRA, KDIGO 0, sem TRS e sobreviventes); o valor de corte para cada desfecho também acompanhou o padrão de elevação, demonstrando que quanto mais alto o valor de UNGAL e PNGAL, pior será o desfecho. O PNGAL obteve boa determinação, na avaliação dos desfechos, com seu pico 18 horas após o transplante hepático, uma evolução mais tardia, se comparada com o

UNGAL, que conseguiu determinar a necessidade de TRS e mortalidade, antes mesmo da cirurgia no período pré-operatório, sendo seu plâto 6 horas após a cirurgia. Portanto, nossos resultados demonstram precocidade do diagnóstico da IRA pelo biomarcador, em média, de um dia, quando comparado com a Scr, ampliando a janela terapêutica, que poderia ser melhor estudada, com tratamento eficazes e adequados no manejo da IRA, modificando o desfecho neste grupo de pacientes.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo concluiu que o PNGAL e o UNGAL apresentam elevação mais precoce do que a creatinina sérica, possibilitando o diagnóstico de IRA com 28 horas de antecedência. A avaliação da bioquímica urinária, FeNa e FeK, permitiu diferenciar pacientes com IRA e sem IRA somente 18 e 24 horas após o transplante.

O estudo demonstrou que o UNGAL foi um biomarcador mais precoce do que o PNGAL, sendo possível avaliar desfechos tanto no pré como no intraoperatórios como na predição e na gravidade da IRA, na necessidade de TRS e na mortalidade, sendo sua melhor performance, para todos os desfechos, às 6 horas após o transplante. O PNGAL apresentou ótimo desempenho para prever o desenvolvimento e a gravidade da IRA, a necessidade de TRS e a mortalidade, porém, um pouco depois do UNGAL, com seu pico às 18 horas após o transplante.

A avaliação conjunta dos biomarcadores com a creatinina ajuda na melhor estratificação dos desfechos destes pacientes. Estudos futuros deverão avaliar se o uso clínico destes biomarcadores poderia melhorar os resultados destes pacientes.

7 ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

ANEXO 1**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

**Diagnóstico e aplicação dos biomarcadores de Injúria Renal Aguda no
perioperatório de transplante hepático**

PESQUISADOR: Camila Lima

CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 182069

UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC - Nefrologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO x RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

O (a) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo clínico para avaliar uma doença que afeta os rins, chamada Injúria Renal Aguda. Esse problema ocorre frequentemente no pós-operatório de transplante hepático.

Antes de concordar em participar, é importante que o (a) senhor (a) leia e entenda todas as explicações que estão a seguir sobre os procedimentos, os benefícios potenciais e os riscos envolvidos na participação na pesquisa. Por favor, peça para qualquer pessoa da equipe do estudo que explique qualquer palavra ou informação que não seja entendida de maneira bem clara. Não assine este termo de consentimento a não ser que o (a) senhor (a) tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e de receber respostas que esclareçam todas as suas dúvidas. Se escolher assinar e participar, você assinará duas cópias deste documento e uma delas será entregue a você.

Este projeto tem como objetivo estudar a Injúria Renal Aguda nos pacientes submetidos ao transplante hepático. Iremos avaliar apenas exame de sangue e urina que será capaz de detectar uma lesão ao rim mais precocemente.

Caso o (a) senhor (a) ou o representante legal concorde em participar do estudo, dados da sua história clínica e alguns resultados de exames laboratoriais serão coletados do prontuário médico. Durante o perioperatório serão colhidas seis amostras de sangue e urina 20ml igual a duas colheres de sopa. Os resultados destas análises não serão avaliados durante a sua estadia no hospital e não afetarão o cuidado médico no período da internação. Esses resultados serão analisados posteriormente para avaliar se é possível detectar lesão ao rim mais cedo com o uso desses exames.

A coleta de sangue será por meio de cateter venoso central e urina por meio de cateter vesical de demora, ambos dispositivos rotineiros do transplante hepático, ou seja, não ocorrerão punções venosas e desconforto adicional para o (a) senhor (a).

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

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

3

Não há despesas pessoais para o (a) senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

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

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

Após a coleta e processamento do material (sangue e urina) será armazenado em 4 microtubos por coleta, são seis coletas, totalizando 48 microtubos, o armazenamento precisará de refrigeração à menos 80°C, até a análise. O Biorepositório trata-se de um local para guarda do material até sua utilização.

O (a) senhor (a) ou o representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo (a) senhor (a) ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.

O armazenamento do material biológico humano no Biorrepositório será de no máximo 18 meses.

Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado no Biorrepositório poderá ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco, mediante aprovação da CAPPesq, ou deverá ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

4

Rubrica do pesquisador _____

O (a) senhor (a) ou seu representante legal será informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório.

Não será solicitado patenteamento e não haverá utilização comercial do material biológico humano armazenado no Biorrepositório.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Enfermeira Camila Lima que pode ser encontrada no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455 – Pinheiros, São Paulo-SP. CEP 05.403-000. Telefone(s): (11) 97626-4778.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: (11) 2661-6442 ramais 16, 17 ou 18 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo "Detecção da Injúria Renal Aguda pelos novos biomarcadores urinários em pacientes no perioperatório de transplante hepático". Eu discuti com a Enfermeira Camila Lima sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

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

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____/____/____

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

Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

5

Rubrica do pesquisador _____

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

_____ Data ____/____/____
Assinatura do responsável pelo estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO 2 - Clinical Trials

ClinicalTrials.gov
[Try our beta test site](#)

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies:
[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#) Text Size ▾

Acute Kidney Injury Biomarkers: Diagnosis and Application in Pre-operative Period of Liver Transplantation (AKIB)

This study is ongoing, but not recruiting participants.
Sponsor:
University of Sao Paulo
Collaborator:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
Information provided by (Responsible Party):
Etienne Macedo, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02095431
First received: February 7, 2014
Last updated: May 15, 2016
Last verified: May 2016
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) [Tabular View](#) [No Study Results Posted](#) [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

Purpose
Acute kidney injury (AKI), is a common complication of patients undergoing liver transplantation. Timing and definition of AKI, usually based on serum creatinine, have been inaccurate and inconsistent.
We hypothesized that the pattern of novel biomarkers elevation could be a prognostic tool to provide information on the risk of progression of AKI, the need for RRT and mortality.

Condition
Acute Kidney Injury

Study Type: Observational
Study Design: Observational Model: Cohort
Time Perspective: Prospective
Official Title: Acute Kidney Injury Biomarkers: Diagnosis and Application in Pre-operative Period of Liver Transplantation

Resource links provided by NLM:
[MedlinePlus related topics:](#) [Liver Transplantation](#)
[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by University of Sao Paulo:
Primary Outcome Measures:

- Development of Acute Kidney Injury based on novel biomarkers [Time Frame: within 7 days]
Compare the timing for diagnosis of AKI comparing novel biomarkers and serum creatinine defined by Kidney Disease Improving Global Outcomes. In addition, we aim to evaluate if the pattern of elevation of the novel biomarkers provide information on progression and severity of AKI.

Secondary Outcome Measures:

- Short and long term renal outcomes [Time Frame: 1 year]
renal function and need for RRT
- Association of urine chemistry and microscopy to predict acute kidney injury [Time Frame: within 7 days of liver transplantation]
Association of urine chemistry and microscopy with novel biomarkers to predict AKI diagnosis and progression

01/03

Biospecimen Retention: Samples Without DNA
blood plasma and urine

Estimated Enrollment: 122
Study Start Date: June 2013
Estimated Study Completion Date: August 2016
Primary Completion Date: June 2015 (Final data collection date for primary outcome measure)

Groups/Cohorts

with AKI and without AKI
development of AKI by sCr and by novel biomarkers

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years (Adult, Senior)
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No
Sampling Method: Non-Probability Sample

Study Population

Patients submitted to liver transplantation .

Criteria

Inclusion Criteria:

- Older than 18 years
- Reception liver transplantation

Exclusion Criteria:

- CKD stage 4 / 5
- Combined organ transplants
- Patients receiving dialysis before liver transplant operation

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT02095431

Locations

Brazil

University of Sao Paulo
Sao Paulo, SP, Brazil, 05320000

Sponsors and Collaborators

University of Sao Paulo
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Investigators

Principal Investigator: Etienne Macedo, MD, PhD Faculty of Medicine, University of São paulo

► More Information

Additional Information:

seen on August 05, 2014

Publications:

Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*. 2009 May;15(5):475-83. doi: 10.1002/lt.21682.

Feldkamp T, Bienholz A, Kribben A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1456-8. doi: 10.1093/ndt/gfr146. Epub 2011 Apr 12.

White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol*. 2012;2012:505197. doi: 10.4061/2012/505197. Epub 2011 Jun 9.

Tsagalas G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia*. 2011 Jan;15(Suppl 1):53-68.

Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Dec;15(6):467-73. doi: 10.1097/MCC.0b013e328332f6e3.

Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(12):1254-62. doi: 10.1038/ki.2012.23. Epub 2012 Mar 14.

Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol*. 2011;2011:328120. doi: 10.1155/2011/328120. Epub 2011 Oct 29.

Xu X, Ling Q, Wei Q, Wu J, Gao F, He ZL, Zhou L, Zheng SS. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Jun;9(3):259-63.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network.. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

Responsible Party: Etienne Macedo, MD, PhD, University of Sao Paulo
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02095431](#) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: 10393
2013/12710-2 (Other Grant/Funding Number: FAPESP)
Study First Received: February 7, 2014
Last Updated: May 15, 2016

Keywords provided by University of Sao Paulo:
patients undergoing the liver transplantation
acute kidney injury

Additional relevant MeSH terms:
Wounds and Injuries
Acute Kidney Injury
Renal Insufficiency
Kidney Diseases
Urologic Diseases

ClinicalTrials.gov processed this record on April 13, 2017

[^ TO TOP](#)

[For Patients and Families](#) | [For Researchers](#) | [For Study Record Managers](#)

[HOME](#) [RSS FEEDS](#) [SITE MAP](#) [TERMS AND CONDITIONS](#) [DISCLAIMER](#) [CUSTOMER SUPPORT](#)

[Copyright](#) | [Privacy](#) | [Accessibility](#) | [Viewers and Players](#) | [Freedom of Information Act](#) | [USA.gov](#)
[U.S. National Library of Medicine](#) | [U.S. National Institutes of Health](#) | [U.S. Department of Health and Human Services](#)

ANEXO 3 - Red Cap*Confidential**Biomarkers in liver transplantation Part One 1
Page 1 of 1***Baseline Characteristics**

Number of Study _____

Inclusion Date _____

Patient Information

First Name _____

Middle Initial _____

Last Name _____

Date of birth _____

Age (years) _____

Gender ☐ Female
☐ Male

Race ☐ White
☐ Black
☐ Oriental

Height (cm) _____

Weight (kilograms) _____

BMI _____

Hospital Information

Hospitalization date _____

At home ☐ Yes
☐ No

ICU admission date _____

Intubation date _____

Procedency of the Patient ☐ Hospital ward
☐ Emergency department
☐ Operative room
☐ Others

Is this an emergency or planned ICU admission ? ☐ Planned admission
☐ Emergency admission

Kind of patient ☐ Clinical
☐ Surgical

Confidential

Biomarkers in liver transplantation Part One 1
Page 1 of 1

Comorbidities

Number of Study

Number of Study

Clinical Characteristics

	No	Yes
Diabetes Mellitus	☐	☐
Smoking	☐	☐
Ex-Smoking	☐	☐
Alcoholism	☐	☐
Ex-Alcoholism	☐	☐
Hypothyroidism	☐	☐
Arterial Hypertension	☐	☐
Coronary Heart Disease	☐	☐
Left Ventricuke Ejection Fraction	☐	☐
Chronic Obstrutive Pulmonary Disease	☐	☐
Actual Corticoesteroid Use	☐	☐
Atrial Fibrilation	☐	☐
Dyalitic Therapy	☐	☐
Congestive Heart Failure	☐ No CHF ☐ CHF NYHA I ☐ CHF NYHA II ☐ CHF NYHA III ☐ CHF NYHA IV	
Renal Failure	☐ No ☐ Acute ☐ Chronic	
Functional Status	☐ Non dependent ☐ Partially dependent ☐ Completely dependent	
ASA Classification	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 5e	
Other Comorbidities		

*Confidential**Biomarkers in liver transplantation Part One 1
Page 1 of 4*

Intra-operative data

Number of Study	<input type="text"/>
Number of Study	<input type="text"/>
Date OLT	<input type="text"/>
Donor	☐ Deceased ☐ Living donor
Kind of graft	☐ Full graft ☐ Right Lobe with medium veine ☐ Right Lobe without medium veine ☐ Left Lobe
Kind of surgery	☐ convencional ☐ piggy back sem clamp cava ☐ piggy back com clamp de cava
Graft weight (g)	<input type="text"/>
Native Liver weight (g)	<input type="text"/>
Time Anesthesia	<input type="text"/> (HH:MM)
Time Surgery	<input type="text"/> (HH:MM)
Hepatectomy	<input type="text"/>
Time Portal Clamp	<input type="text"/>
ICV Clamp	<input type="text"/>
Vasopressor	☐ None ☐ Nora ☐ Vasopress ☐ Dobuta ☐ Dopa
Dosis	<input type="text"/> (mcg/kg/min)

Confidential

Page 2 of 4

antibiotics_1

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Dosis

(gramas)

Antibiotics_2

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Dosis_2

(gramas)

immunosuppressive

- ☐ None
- ☐ methylprednisolone
- ☐ tacrolimus
- ☐ FK
- ☐ prednisone
- ☐ mycophenolate mofetil

Dosis

Confidential

Page 3 of 4

Diuresis

Diuretics

Water Balance

Value Water Balance

Use of Terlepressin

Blood Components 1

Number of Blood Components 1

Blood Components 2

Number of Blood Components 2

Blood Components 3

Number of Blood Components 3

Blood Components 4

Number of Blood Components 4

Use of Cell saver

If affirmative, How many?

Use of Albumin

If affirmative, How many ?

Use of HBiG

SBP>

SBP

DPB >

DBP

(Operating Room)

- ☐ No
☐ Loop diuretic
☐ thiazide diuretic
☐ Potassium-sparing diuretic
☐ Carbonic anhydrase inhibitors
☐ Osmotic diuretic

- ☐ Negative
☐ Positive

- ☐ Yes
☐ No

- ☐ Plasma
☐ Platelets
☐ Cryoprecipitated
☐ Red Blood Cells

- ☐ Plasma
☐ Platelets
☐ Cryoprecipitated
☐ Red Blood Cells

- ☐ Plasma
☐ Platelets
☐ Cryoprecipitated
☐ Red Blood Cells

- ☐ Plasma
☐ Platelets
☐ Cryoprecipitated
☐ Red Blood Cells

- ☐ Yes
☐ No

(ml)

- ☐ Yes
☐ No

- ☐ Yes
☐ No

Confidential

Page 4 of 4

BPA>	
BPA	
IC>	
IC	
DC>	
DC	
PVC>	
PVC	
O2 saturation >	
O2 saturation	
ETCO2 >	
ETCO2	
TIF - Cold Ischemia Time	
TIQ - Warm ischemia time	
TIT - Total Ischemia Time	

Confidential

Page 2 of 5

Vassopressor 2	<div>☐ None</div> <div>☐ Nora</div> <div>☐ Vasopress</div> <div>☐ Dobuta</div> <div>☐ Dopa</div> <div>☐ Azul de Metileno</div>
Dosis	<div></div>
Vassopressor 3	<div>☐ None</div> <div>☐ Nora</div> <div>☐ Vasopress</div> <div>☐ Dobuta</div> <div>☐ Dopa</div> <div>☐ Azul de Metileno</div>
Dosis	<div></div>
Diuresis	<div></div>
Diutetics	<div>☐ No</div> <div>☐ Loop diuretic</div> <div>☐ thiazide diuretic</div> <div>☐ Potassium-sparing diuretic</div> <div>☐ Carbonic anhydrase inhibitors</div> <div>☐ Osmotic diuretic</div>
Water Balance	<div>☐ Negative</div> <div>☐ Positive</div>
Value Water Balance	<div></div>
Edema	<div>☐ Yes</div> <div>☐ No</div>
Diet	<div>☐ fasting</div> <div>☐ SNG open</div> <div>☐ Diet Branda</div> <div>☐ General Diet</div> <div>☐ PND (SNE)</div>
Evacuation	<div>☐ evacuation</div> <div>☐ present</div> <div>☐ absent</div> <div>☐ diarrhea</div>
CBG- Capilar Blood Glucose >	<div></div>
CBG- Capilar Blood Glucose	<div></div>
Maximal Temperature (Â°C)	<div></div>
Minimal Temperature (Â°C)	<div></div>

Confidential

Page 3 of 5

Antibiotics 1

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Daily Antibiotic 1 Dosis

(Total Daily Dosis)

Antibiotics 2

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Daily Antibiotic 2 Dosis

(Total Daily Dosis)

Confidential

Page 4 of 5

Antibiotics 3

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Daily Antibiotic 3 Dosis

(Total Daily Dosis)

Antibiotics 4

- ☐ No
- ☐ Vancomycin
- ☐ Teicoplanin
- ☐ Oxacillin
- ☐ Ampicillin
- ☐ Cefazoline
- ☐ Cefepime
- ☐ Cefuroxime
- ☐ Ceftriaxone
- ☐ Cefotaxime
- ☐ Ceftazidime
- ☐ Imipenem
- ☐ Meropenem
- ☐ Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- ☐ Piperacillin/Tazobactam
- ☐ Ampicillin/Sulbactam
- ☐ Metronidazol
- ☐ Fluconazol
- ☐ Amphotericin Deoxyxolate
- ☐ Liposomal Amphotericin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Myc fungin
- ☐ Caspofungin
- ☐ Anidulafungin

Daily Antibiotic 4 Dosis

(Total Daily Dosis)

Immunosuppressive 1

- ☐ None
- ☐ methylprednisolone
- ☐ tacrolimus
- ☐ FK
- ☐ prednisone
- ☐ mycophenolate mofetil

Dosis

(mg)

*Confidential**Biomarkers in liver transplantation Part 2
Page 1 of 5*

Clinical Followup

Number of Study	<input type="text"/>
Number of Study	<input type="text"/>
Date	<input type="text"/>
Mode of Ventilation	☐ Spontaneous ☐ BIPAP ☐ PSV ☐ CMV - PCV ☐ CMV - VCV
Tidal Volume (mL)	<input type="text"/>
Minimal PEEP (cmH2O)	<input type="text"/>
Inspired Fraction of Oxygen (FiO2 - %)	<input type="text"/>
PaO2 (mmHg)	<input type="text"/>
Chest X-ray Pulmonary Image description	☐ Congestion ☐ Consolidation ☐ Interstitial Infiltrate ☐ Pneumothorax ☐ Pleural Effusion
Pulmonary Image Location	☐ Right Lower Quadrant ☐ Left Lower Quadrant ☐ Right Upper Quadrant ☐ Left Upper Quadrant (Can be more than 1 region)
Chest X-Ray of the day	
SBP>	<input type="text"/>
SBP	<input type="text"/>
DBP>	<input type="text"/>
DBP	<input type="text"/>
BPA>	<input type="text"/>
BPA	<input type="text"/>
FC>	<input type="text"/>
FC	<input type="text"/>
Vasopressor 1	☐ None ☐ Nora ☐ Vasopress ☐ Dobuta ☐ Dopa ☐ Azul de Metileno
Dosis	<input type="text"/>

Confidential

Page 5 of 5

Immunosuppressive_2	<div>☐ None</div> <div>☐ methylprednisolone</div> <div>☐ tacrolimus</div> <div>☐ FK</div> <div>☐ prednisone</div> <div>☐ mycophenolate mofetil</div>
Dosis_2	<div></div> <div>(mg)</div>
Immunosuppressive 3	<div>☐ None</div> <div>☐ methylprednisolone</div> <div>☐ tacrolimus</div> <div>☐ FK</div> <div>☐ prednisone</div> <div>☐ mycophenolate mofetil</div>
Dosis_3	<div></div> <div>(mg)</div>
immunosuppressive_4	<div>☐ None</div> <div>☐ methylprednisolone</div> <div>☐ tacrolimus</div> <div>☐ FK</div> <div>☐ prednisone</div> <div>☐ mycophenolate mofetil</div>
	<div>(mg)</div>
Dosis 4	<div></div> <div>(mg)</div>
Blood Components	<div>☐ Plasma</div> <div>☐ Platelets</div> <div>☐ Cryoprecipitated</div> <div>☐ Red Blood Cells</div>
Number of Blood Components	<div></div>
Blood Components 2	<div>☐ Plasma</div> <div>☐ Platelets</div> <div>☐ Cryoprecipitated</div> <div>☐ Red Blood Cells</div>
Number of Blood Components 2	<div></div>
Albumin	<div>☐ Yes</div> <div>☐ No</div>
If, affirmative, How many?	<div></div>
Use of HBiG	<div>☐ Yes</div> <div>☐ No</div>

*Confidential*Biomarkers in liver transplantation Part 2
Page 1 of 2**RRT**

Number of Study _____

Number of Study _____

Diagnosis

- ☐
- IRA
-
- ☐
- DRC
-
- ☐
- NDA

Type of AKI

- ☐
- Clinica
-
- ☐
- Obstructive
-
- ☐
- Ischemic
-
- ☐
- Other

Etiology of AKI

- ☐
- Hepatorenal
-
- ☐
- Sepsis
-
- ☐
- Nephrotoxic
-
- ☐
- Other

Reasons to start/pursue RRT:

- ☐
- Hyperkalemia
-
- ☐
- Acidemia
-
- ☐
- Electrolyte Disturbance
-
- ☐
- Progressive Azotemia
-
- ☐
- Uremic Manifestations
-
- ☐
- Oliguria (< 400 ml/24h)
-
- ☐
- Fluid Overload
-
- ☐
- Volume Status Unable to Accomodate Demands for Fluid
-
- ☐
- Compromised Cardiac, Respiratory or Liver Status
-
- ☐
- Intoxication
-
- ☐
- Non-recovery of Renal Function
-
- ☐
- Other

Start of nephrologist monitoring _____

RRT Start Date/Time: _____

Creatinine Value First Dialysis _____

Type of RRT procedure first:

- ☐
- IHD
-
- ☐
- SLED
-
- ☐
- CVVH
-
- ☐
- UF Only
-
- ☐
- CVVHD
-
- ☐
- PD
-
- ☐
- CVVHDF
-
- (first)

RRT Stop Date/Time: _____

Creatinine Value Last Dialysis _____

Last of nephrologist monitoring _____

Dialysis Pre

- ☐
- Yes
-
- ☐
- No

Number of Dialysis Transplantation Pre _____

Dialysis Pos

- ☐
- Yes
-
- ☐
- No

Number of Dialysis Transplantation Post _____

Total Number of Dialysis _____

Confidential

Page 2 of 2

Type of RRT procedure last:

- ☐ IHD
- ☐ SLED
- ☐ CVVH
- ☐ UF Only
- ☐ CVVHD
- ☐ PD
- ☐ CVVHDF (last)

Type of Anticoagulation

- ☐ SF 0,9 %
- ☐ ACD
- ☐ HEP

Reasons for RRT discontinuation:

- ☐ Renal recovery
- ☐ Death
- ☐ Withdrawal of treatment
- ☐ Other

Death in Dialysis

- ☐ Yes
- ☐ No

Value of Creatinine in Death

Confidential

Biomarkers in liver transplantation Part 2
Page 1 of 1

Outcomes

Number of Study	
Number of Study	
Date of Admission	
Date Admission UTI	
Date Alta UTI	
Hospital Discharge Date	
Readmission to ICU	☐ Yes ☐ No
Death Date	
Cause of Death	
Diagnosis 1	
	(This Hospitalization)
Diagnosis 2	
	(This Hospitalization)
Diagnosis 3	
	(This Hospitalization)
Diagnoses that increase the length of hospital stay 1	
Diagnoses that increase the length of hospital stay 2	
Diagnoses that increase the length of hospital stay 3	
Need to re-transplantation	☐ Yes ☐ No
If, affirmative. How many days ?	
Reason for re transplantation	

ANEXO 4 - Procedimento Operacional Padrão (POP)

Diagnóstico e Aplicação dos Biomarcador Precoce de Injúria Renal Aguda no perioperatório de Transplante Hepático

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

Este manual de Procedimento Operacional Padrão (POP) tem o objetivo de esclarecer, a todos os participantes do estudo, sobre as principais etapas do processo para execução deste protocolo.

1ª. Coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Para a coleta do TCLE, é necessário saber os critérios de inclusão e exclusão do protocolo.

Critérios de Inclusão: pacientes maiores de 18 anos, ativos na lista de espera de transplante de hepático do HCFMUSP.

Critérios de exclusão: pacientes com transplantes combinados, Paciente com Insuficiência Renal Crônica Dialítica, anúricos, em tratamento dialítico no pré-transplante hepático, anemia (hemoglobina <7g/dl ou hematócrito <21%)

Local da Coleta: Ambulatório do Transplante do Fígado, localizado no 4º. do PAMB. Todas às quintas-feiras, às 14 horas, exceto nos feriados. Para saber dos pacientes em lista que vão passar em consulta na data, solicite à enfermeira da Coordenação do Transplante (Adriana, Valdeci, Vanessa ou Juliana).

Abordagem do paciente: Explica-se principalmente o objetivo do estudo, desconforto que o estudo pode proporcionar ao paciente, os riscos e os benefícios.

Exemplo de Abordagem para Coleta TCLE

Este estudo visa avaliar o diagnóstico da Injúria Renal Aguda (IRA) no Perioperatório de Transplante Hepático, visto que é uma complicação comum no pós-operatório de transplante hepático e com incidência alta. O diagnóstico da IRA é baseado no critério da creatinina, que não é um marcador ideal, visto que os paciente com doença hepática terminal têm baixa massa muscular, desnutrição e alteração na função hepática – o que contribui com valores de creatinina pouco alterado. Por isto, estamos estudando um painel de biomarcador precoce no diagnóstico da IRA. Para participar do protocolo, é necessário coletar seis amostras de sangue e urina, uma no pré-operatório, uma durante a cirurgia, e quatro após a cirurgia, a última coleta é em até 48 horas após a cirurgia. O sangue é coletado através de um cateter venoso central (CVC), não há necessidade de puncionar (picadas com agulha) para o protocolo, o cateter central é passado no Centro Cirúrgico e é um procedimento normal do transplante de fígado. A urina é coletada através da cateter vesical de demora (CVD), também um procedimento comum para o transplante de fígado. Caso se retire o CVC ou CVD, a coleta é interrompida. Depois de coletadas as amostras de sangue e urina, o material é centrifugado e armazenado em um refrigerador a -80°C. Não há benefícios diretos para o(a) senhor(a) participar no estudo, mas há benefícios para diagnosticar precocemente a IRA em pacientes transplantados futuramente.

1ª. Coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O paciente que concordar em participar do estudo deverá rubricar todas as folhas após a leitura e assinar em duas vias, uma será entregue ao paciente.

X

2º Contato Telefônico e Confirmação

Os possíveis transplantes são comunicados por meio telefônico, com antecedência, antes da programação da anestesia. As seguintes informações são passadas pelas enfermeiras (Adriana, Valdeci, Vanessa e Juliana) da Coordenação de Transplante: horário previsto para anestesia, local onde o paciente se encontra (enfermaria, UTI) e nome do receptor.

É confirmado, na lista de TCLE assinados, se foi obtido ou não o TCLE. Caso negativo, é necessário chegar antes do início da anestesia para abordar o paciente ou o responsável legal.

3ª. Coleta de Material Biológico e Armazenamento

As coletas são realizadas respeitando os horários:

- 1º - no pré-operatório: antes da indução anestésica;
- 2º - no intraoperatório: após a reperfusão portal;
- 3º - no pós-operatório: 06 horas após a cirurgia;
- 4º - no pós-operatório: 18 horas após a cirurgia;
- 5º - no pós-operatório: 24 horas após a cirurgia;
- 6º - no pós-operatório: 48 horas após a cirurgia;

Sendo por coleta: 16 ml de sangue (4 tubos roxos) e 30 ml de urina (3 frascos falcon). Três frascos falcon são encaminhados ao Laboratório Central, no 2º andar do PAMB; no pedido, são solicitados bioquímica (Na,

K, P, Cl), padrão microscópico (Urina 1) e osmolaridade urinária. O pedido deve conter o carimbo em vermelho identificando o protocolo PR 982. A coleta de sangue é realizada por dispositivos venosos, como PAI, ou CVC, respeitando normas de antissepsia e isolamentos de contato dos pacientes. A urina coletada pelo CVD deverá ser de uma micção recente; recomenda-se que se despreze a urina do frasco e aguarde uma nova urina para a coleta.

As amostras de sangue e urina serão centrifugadas no Laboratório da Nefrologia (5º. andar PAMB). O sangue é centrifugado à velocidade de 3.000 rpm por 15 minutos. A urina, à velocidade de 1.000 rpm por 10 minutos.

Caso esteja fechado, procurar a chave com a enfermagem, no lado da sala (é uma que têm um chaveiro de carrinho verde, a chave também é verde). Antes de centrifugar, os tubos devem ser pesados em pares e, na centrífuga, dispostos paralelamente e do lado inverso (figura abaixo). O primeiro botão se gira até o número seis (corresponde a 15 minutos) e o segundo botão deve ficar entre as letras A e S (corresponde à velocidade de 1.500 rpm).

Os ependorf são identificados. Para cada coleta de sangue e urina, são necessários 4 ependorff, respectivamente. A identificação é realizada por fita adesiva e deve conter, no mínimo: nome e sobrenome, tipo de material (plasma ou urina), número da coleta (1 a 6). A etiqueta deve ser envolvida totalmente por uma fita adesiva transparente, para evitar que se perca a identificação devido o congelamento e a presença de água, posteriormente.

Após a centrifugação, o material sobrenadante é aspirado com uma pipeta pequena; deve se atentar para não misturar o plasma com o sangue, assim como não aspirar os detritos celulares da urina. Portanto, aspire apenas o início do

Laboratório

Nefrologia:

5 andar do PAMB

Ramal: 9501

Horário: 6 às 16

horas

(segunda a sexta)

Contatos: Mirela e
Márcia.

Chave Verde (
Laboratório) no
Chaveiro com
carrinho

Solicitar com a
Supervisão de
Enfermagem caso o

material centrifugado; caso ocorra a mistura acidentalmente, o material deverá ser centrifugado novamente. Disponha o material aspirado nos ependorf identificados e tampe-os.

O material nos ependorf é encaminhado ao refrigerador -80C do 7º. Andar, na sala do Transplante Renal. Existe uma cópia da chave, caso esteja fechado, na Enfermaria do Transplante Renal. As caixas são dispostas na terceira prateleira. No meio, externamente, as caixas são identificadas pelo número da caixa, tipo de material e responsável. Na parte interna, horizontalmente, são divididas de 1 ao 10 e, verticalmente, de A ao K, contendo 100 favos para guardar os ependorf. O local de guardar cada material na caixa deve ser anotado como em jogo de batalha naval. Exemplo: Nome: Felipe de Souza, RH454334. Tipo de Coleta: Plasma, Caixa: 3, Número da coleta: Plasma 5, Posição 1D.

Autores: Camila Lima e Dra. Etienne Macedo.

ANEXO 5 - Autorização de uso do NGAL

6 November 2014
EMA/651243/2014
Executive Director

Letter of Support for PSTC translational Drug-Induced Kidney Injury (DIKI) biomarkers

On 21 November 2013 the Applicant Critical Path Global Ltd. requested the qualification of their translational Drug-Induced Kidney Injury (DIKI) biomarkers pursuant to Article 57(1)(n) of Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and of the Council.

During its meeting held on 07 – 10 July 2014, the SAWP agreed on the advice to be given to the applicant. During its meeting held on 21 – 24 July 2014, the CHMP adopted the advice to be given to the Applicant.

The biomarker letter of support is issued on the basis of the qualification advice.

The package submitted by PSTC is intended to encourage use of urinary osteopontin (OPN) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in nonclinical studies and explore their use in early clinical drug development. The PSTC submission describes a reported relationship between proximal renal tubule degeneration/necrosis and urinary elevations in the levels of these biomarkers in rats.

OPN is reported to be constitutively expressed in the thick ascending limb of the loop of Henle and distal convoluted tubules in both rodents and humans. OPN has been reported to be upregulated in the kidney in response to certain kinds of tissue stress, and in regeneration. NGAL has been reported to be increased within the thick ascending limb of the loop of Henle, distal tubule and collecting duct with nephrotoxic injury in rodents and humans.

Exploratory human data suggests that each of these biomarkers may be able to indicate the presence of acute nephrotoxicity. Neither Urinary OPN nor NGAL have yet been determined to detect nephrotoxicity reliably earlier than standard methods. Greater experience in the clinical setting with OPN and NGAL is needed to understand better the role of these biomarkers in drug development clinical studies and the relationship of these biomarkers to drug-induced renal injury. We are aware that the PSTC/FNIH Biomarkers Consortium Kidney Safety Project Team and Innovative Medicines Initiative Safer and Faster Evidence-based Translation Work Package (SAFE-T/DIKI) programmes are currently conducting studies to qualify urinary OPN and NGAL formally for use in clinical trials. EMA support this initiative.

When including urinary OPN and NGAL in early clinical studies, sponsors are encouraged to prospectively discuss any proposed application of the clinical biomarker to decisions during the course

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2014. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

of the study with the European National Authorities responsible for clinical trial authorisation, and with SAWP/CHMP. Currently, there is insufficient evidence to support the use of human urinary OPN and NGAL in place of traditional means of monitoring for nephrotoxicity (e.g., serum creatinine, BUN, urinalysis).

No specific urinary OPN or NGAL test system or assay validation process is endorsed by this evaluation. Strong emphasis on applying good scientific and laboratory practices for quality control of the assay test system is imperative. Definition of the assay platform's quantitative range and limits of detection should be established in advance of use.

EMA encourage the conduct of nonclinical and exploratory clinical analyses to evaluate the translational relevance of changes in urinary OPN and NGAL values and the magnitude of change in urinary OPN and NGAL that could be considered clinically meaningful in the determination of kidney injury when observed in an individual subject.

Sincerely,

Guido Rasi
Executive Director
European Medicines Agency

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICESPUBLIC HEALTH SERVICE

Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993

Date: August 20, 2014

ATTN: John-Michael Sauer, Ph.D.
Critical Path Institute
Predictive Safety Testing Consortium
1730 East River Road
Tucson Arizona, 85718

Subject: Biomarker Letter of Support

Dear Dr. Sauer:

Please refer to your submission, provided on behalf of the PSTC, which contains a package intended to encourage use of urinary osteopontin (OPN) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in nonclinical studies and explore their use in early clinical drug development. Your submission describes a reported relationship between proximal renal tubule degeneration/necrosis and urinary elevations in the levels of these biomarkers in rats.

OPN is reported to be constitutively expressed in the thick ascending limb of the loop of Henle and distal convoluted tubules in both rodents and humans. OPN has been reported to be upregulated in the kidney in response to certain kinds of tissue stress, and in regeneration. NGAL has been reported to be increased within the thick ascending limb of the loop of Henle, distal tubule and collecting duct with nephrotoxic injury in rodents and humans.

Your exploratory human data suggests that each of these biomarkers may be able to indicate the presence of acute nephrotoxicity. Neither Urinary OPN nor NGAL have yet been determined to detect nephrotoxicity reliably earlier than standard methods. Greater experience in the clinical setting with OPN and NGAL is needed to understand better the role of these biomarkers in drug development clinical studies and the relationship of these biomarkers to drug-induced renal injury. We are aware that the PSTC/FNIH Biomarkers Consortium Kidney Safety Project Team and Innovative Medicines Initiative Safer and Faster Evidence-based Translation Work Package (SAFE-T/DIKI) programs are currently conducting studies to qualify urinary OPN and NGAL formally for use in clinical trials. We support this initiative.

When including urinary OPN and NGAL in early clinical studies, sponsors should prospectively discuss any proposed application of the clinical biomarker to decisions during the course of the study with the appropriate CDER review division. Currently, there is insufficient evidence to

1

01/02

support the use of human urinary OPN and NGAL in place of traditional means of monitoring for nephrotoxicity (e.g., serum creatinine, BUN, urinalysis).

No specific urinary OPN or NGAL test system or assay validation process is endorsed by this evaluation. Strong emphasis on applying good scientific and laboratory practices for quality control of the assay test system is imperative. Definition of the assay platform's quantitative range and limits of detection should be established in advance of use.

We encourage the conduct of nonclinical and exploratory clinical analyses to evaluate the translational relevance of changes in urinary OPN and NGAL values and the magnitude of change in urinary OPN and NGAL that could be considered meaningful in the determination of kidney injury when observed in an individual subject.

Sincerely,

Janet Woodcock, M.D.

Director, CDER

U.S. Food and Drug Administration

Ministério da Saúde

**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**
www.anvisa.gov.br

CONSULTA PRODUTO CORRELATO

[Institucional](#)
[Anvisa Divulga](#)
[Serviços](#)
[Áreas de Atuação](#)
[Legislação](#)

Espaço Cidadão
 Profissional de Saúde

Detalhe do Produto: Qualitrol NGAL

Nome da Empresa:	LABTEST DIAGNOSTICA S/A		
CNPJ:	16.516.296/0001-38	Autorização:	1000901
Produto:	Qualitrol NGAL		
Apresentação/Modelo:	Qualitrol NGAL 1: 1 x 0,5 mL, Qualitrol NGAL 2: 1 x 0,5 mL		
	Qualitrol NGAL 1: 1 x 1,0mL, Qualitrol NGAL 2: 1 x 1,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 1 x 2,0mL, Qualitrol NGAL 2: 1 x 2,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 1 x 4,0mL, Qualitrol NGAL 2: 1 x 4,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 2 x 0,5 mL, Qualitrol NGAL 2: 2 x 0,5 mL		
	Qualitrol NGAL 1: 2 x 1,0mL, Qualitrol NGAL 2: 2 x 1,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 2 x 2,0mL, Qualitrol NGAL 2: 2 x 2,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 2 x 4,0mL, Qualitrol NGAL 2: 2 x 4,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 3 x 0,5 mL, Qualitrol NGAL 2: 3 x 0,5 mL		
	Qualitrol NGAL 1: 3 x 1,0mL, Qualitrol NGAL 2: 3 x 1,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 3 x 2,0mL, Qualitrol NGAL 2: 3 x 2,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 3 x 4,0mL, Qualitrol NGAL 2: 3 x 4,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 4 x 0,5 mL, Qualitrol NGAL 2: 4 x 0,5 mL		
	Qualitrol NGAL 1: 4 x 1,0mL, Qualitrol NGAL 2: 4 x 1,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 4 x 2,0mL, Qualitrol NGAL 2: 4 x 2,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 4 x 4,0mL, Qualitrol NGAL 2: 4 x 4,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 5 x 0,5 mL, Qualitrol NGAL 2: 5 x 0,5 mL		
	Qualitrol NGAL 1: 5 x 1,0mL, Qualitrol NGAL 2: 5 x 1,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 5 x 2,0mL, Qualitrol NGAL 2: 5 x 2,0mL		
	Qualitrol NGAL 1: 5 x 4,0mL, Qualitrol NGAL 2: 5 x 4,0mL		
Nome Técnico:	GELATINASE NEUTROFÍLICA ASSOCIADA A LIPOCALINA (NGAL)		
Registro:	10009010266		
Processo:	25351.493188/2012-52		
Origem do Produto	FABRICANTE : LABTEST DIAGNOSTICA SA - BRASIL		
Classificação de Risco:	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública		
Vencimento do Registro:	VIGENTE		

[<< VOLTAR](#)

Ministério da Saúde

**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**
www.anvisa.gov.br

CONSULTA PRODUTO CORRELATO

[Institucional](#)
[Anvisa Divulga](#)
[Serviços](#)
[Áreas de Atuação](#)
[Legislação](#)

**Espaço
Cidadão**

**Profissional
de Saúde**

Detalhe do Produto: Calibra NGAL

Nome da Empresa:	LABTEST DIAGNOSTICA S/A		
CNPJ:	16.516.296/0001-38	Autorização:	1000901
Produto:	Calibra NGAL		
Apresentação/Modelo:	Calibra NGAL 1: 1 x 0,5 mL, Calibra NGAL 2: 1 x 0,5 mL, Calibra NGAL 3: 1 x 0,5 mL, Calibra NGAL 4: 1 x 0,5 mL, Calibra NGAL 5: 1 x 0,5 mL		
	Calibra NGAL 1: 1 x 1,0 mL, Calibra NGAL 2: 1 x 1,0 mL, Calibra NGAL 3: 1 x 1,0 mL, Calibra NGAL 4: 1 x 1,0 mL, Calibra NGAL 5: 1 x 1,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 1 x 2,0 mL, Calibra NGAL 2: 1 x 2,0 mL, Calibra NGAL 3: 1 x 2,0 mL, Calibra NGAL 4: 1 x 2,0 mL, Calibra NGAL 5: 1 x 2,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 1 x 4,0 mL, Calibra NGAL 2: 1 x 4,0 mL, Calibra NGAL 3: 1 x 4,0 mL, Calibra NGAL 4: 1 x 4,0 mL, Calibra NGAL 5: 1 x 4,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 2 x 0,5 mL, Calibra NGAL 2: 2 x 0,5 mL, Calibra NGAL 3: 2 x 0,5 mL, Calibra NGAL 4: 2 x 0,5 mL, Calibra NGAL 5: 2 x 0,5 mL		
	Calibra NGAL 1: 2 x 1,0 mL, Calibra NGAL 2: 2 x 1,0 mL, Calibra NGAL 3: 2 x 1,0 mL, Calibra NGAL 4: 2 x 1,0 mL, Calibra NGAL 5: 2 x 1,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 2 x 2,0 mL, Calibra NGAL 2: 2 x 2,0 mL, Calibra NGAL 3: 2 x 2,0 mL, Calibra NGAL 4: 2 x 2,0 mL, Calibra NGAL 5: 2 x 2,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 2 x 4,0 mL, Calibra NGAL 2: 2 x 4,0 mL, Calibra NGAL 3: 2 x 4,0 mL, Calibra NGAL 4: 2 x 4,0 mL, Calibra NGAL 5: 2 x 4,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 3 x 0,5 mL, Calibra NGAL 2: 3 x 0,5 mL, Calibra NGAL 3: 3 x 0,5 mL, Calibra NGAL 4: 3 x 0,5 mL, Calibra NGAL 5: 3 x 0,5 mL		
	Calibra NGAL 1: 3 x 1,0 mL, Calibra NGAL 2: 3 x 1,0 mL, Calibra NGAL 3: 3 x 1,0 mL, Calibra NGAL 4: 3 x 1,0 mL, Calibra NGAL 5: 3 x 1,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 3 x 2,0 mL, Calibra NGAL 2: 3 x 2,0 mL, Calibra NGAL 3: 3 x 2,0 mL, Calibra NGAL 4: 3 x 2,0 mL, Calibra NGAL 5: 3 x 2,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 3 x 4,0 mL, Calibra NGAL 2: 3 x 4,0 mL, Calibra NGAL 3: 3 x 4,0 mL, Calibra NGAL 4: 3 x 4,0 mL, Calibra NGAL 5: 3 x 4,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 4 x 0,5 mL, Calibra NGAL 2: 4 x 0,5 mL, Calibra NGAL 3: 4 x 0,5 mL, Calibra NGAL 4: 4 x 0,5 mL, Calibra NGAL 5: 4 x 0,5 mL		
	Calibra NGAL 1: 4 x 1,0 mL, Calibra NGAL 2: 4 x 1,0 mL, Calibra NGAL 3: 4 x 1,0 mL, Calibra NGAL 4: 4 x 1,0 mL, Calibra NGAL 5: 4 x 1,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 4 x 2,0 mL, Calibra NGAL 2: 4 x 2,0 mL, Calibra NGAL 3: 4 x 2,0 mL, Calibra NGAL 4: 4 x 2,0 mL, Calibra NGAL 5: 4 x 2,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 4 x 4,0 mL, Calibra NGAL 2: 4 x 4,0 mL, Calibra NGAL 3: 4 x 4,0 mL, Calibra NGAL 4: 4 x 4,0 mL, Calibra NGAL 5: 4 x 4,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 5 x 0,5 mL, Calibra NGAL 2: 5 x 0,5 mL, Calibra NGAL 3: 5 x 0,5 mL, Calibra NGAL 4: 5 x 0,5 mL, Calibra NGAL 5: 5 x 0,5 mL		
	Calibra NGAL 1: 5 x 1,0 mL, Calibra NGAL 2: 5 x 1,0 mL, Calibra NGAL 3: 5 x 1,0 mL, Calibra NGAL 4: 5 x 1,0 mL, Calibra NGAL 5: 5 x 1,0 mL		
	Calibra NGAL 1: 5 x 2,0 mL, Calibra NGAL 2: 5 x 2,0 mL, Calibra NGAL 3: 5 x 2,0 mL, Calibra NGAL 4: 5 x 2,0 mL, Calibra NGAL 5: 5 x 2,0 mL		

	mL, Calibra NGAL 5: 5 x 2,0 mL
	Calibra NGAL 1: 5 x 4,0 mL, Calibra NGAL 2: 5 x 4,0 mL, Calibra NGAL 3: 5 x 4,0 mL, Calibra NGAL 4: 5 x 4,0 mL, Calibra NGAL 5: 5 x 4,0 mL
Nome Técnico:	GELATINASE NEUTROFÍLICA ASSOCIADA A LIPOCALINA (NGAL)
Registro:	10009010265
Processo:	25351.493184/2012-46
Origem do Produto	FABRICANTE : LABTEST DIAGNOSTICA SA - BRASIL
Classificação de Risco:	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro:	VIGENTE
<div><< VOLTAR</div>	

8 REFERÊNCIAS

01. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;(117):659-76.
 02. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004;36(4):929-30.
 03. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2(8661):497.
 04. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil.* 44(2):127-34, 1998.
 05. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine GJ, Rank J, Pieter CJ, Borg T. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71. doi:10.1053/he.2000.5852.
 06. Brasil. Ministério da Saúde. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Portaria GM nº 1.160; 2006.
 07. UNOS [homepage on the Internet] Virginia: United Network for Organ Sharing; [citado em 23 jun.2014]. Disponível em <http://www.unos.org>
 08. Patrick S, Kamath, W. Kim R. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
 09. Brasil. Ministério da Saúde. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria GM nº 2.600; 2009.
 10. Fabbroni D, Bellamy M. Anaesthesia for hepatic transplantation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2006;6(5):171-75.
 11. Mendes, KDS. *Transplante de Fígado: Evidências para o Cuidado de Enfermagem* [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2006.
 12. Fonseca-Neto OCL. Clinical liver transplantation without venovenous bypass. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2011;24(2):164-67.
 13. Rezende, MB. *Transplante Hepático com preservação de veia cava inferior e anastomose porto-cava temporária ou ressecção da veia cava inferior e "bypass" veno-venoso: estudo comparativo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo, 2006.
 14. Shaw BWJ, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee ACJ, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Advantages of venous bypass during orthotopic transplantation of the liver. *Semin Liver Dis.* 1985;5:344-8.
 15. Mosimann F, Gillet M. Retransplantation of the liver after side-to-side caval anastomosis. *Transpl Int.* 1995;8:157-8.
 16. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. *Liver Transplantation.* 2002;8(2):91-109.
 17. Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care.* 2010;14(2):214. doi: 10.1186/cc8855.
 18. Davis CL. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated?. *Liver Transplantation.* 2005;11(11 Supl 1):35-44.
 19. Milani A, Zaccaria R. Combined liver and kidney transplantation. *The Open Transplantation Journal.* 2011;5:63-66.
-

20. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558-67. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70216-4.
 21. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C vírus. *Journal of General Virology*. 2000;81,1631-48.
 22. Meine, MHMM. *Progressão de fibrose hepática em pacientes com recorrência da hepatite viral C após transplante ortotópico de fígado com doadores falecidos* [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina; 2010.
 23. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Coppola N. Hepatic flares in chronic hepatitis C: Spontaneous exacerbation vs hepatotropic viruses superinfection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6707-15.
 24. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transpl*. 2002;17:239–45. doi: 10.1093/ndt/17.2.239.
 25. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11:97-107.
 26. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. ISBN 85-334-0623-1
 27. Ganam D, Prince AM. Mechanisms of disease: hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29.
 28. Araújo ARS. *Hepatite B e C em Manaus: perfil clínico-epidemiológico e distribuição espacial de casos conhecidos desde 1997 a 2001*. [dissertação] Manaus: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Federal do Amazonas; 2004.
 29. Zeng Z. Human genes involved in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7696–7706. doi:10.3748/wjg.v20.i24.7696.
 30. Ohba S, Kimura K, Mise N. Differential localization of s and e antigens in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1997;48:44-47.
 31. Streba LAM, Vere CC, Streba CT, Ciurea ME. Focus on alcoholic liver disease: from nosography to treatment. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(25):8040–8047. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8040
 32. Bucho MSCRC. *Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica* [dissertação]. Porto (Portugal): Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde Porto; 2012.
 33. Streba LAM, Vere CC, Streba CT, Ciurea ME. Focus on alcoholic liver disease: From nosography to treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8040–47. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8040.
 34. Codes L, Schinoni MI, Freitas LAR, Rolim CE, Matos L, Matteoni L, Andrade Z, Paraná R. Acute cryptogenic hepatitis: a heterogeneous entity, with possible complications. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;42(04):293-98.
 35. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant na subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 1986;6:97-106.
 36. Lee MW. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(01):36-45. doi:10.1055/s-0032-1301733.
-

37. Gill RQ, Sterling, RK. Acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;33(03):191-98.
38. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*. 2010;376(9736):190-201. doi:10.1016/S0140-6736(10)60274-7.
39. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9): 482–93. doi:10.1038/ncpneuro0291.
40. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223:39-46.
41. Kumagi T, Horiike N, Michitaka K, Hasebe A, Kawai K, Tokumoto Y, Nakanishi S, Furukawa S, Hiasa Y, Matsui H, Kurose K, Matsuura B, Onji M.. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. *J Gastroenterol*. 2004;39:1165-1169.
42. Machado AAC. *Manifestações neurológicas na doença de Wilson: estudo clínico e correlações genotípicas* [tese] São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2008.
43. Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2013;2(1):22-30.
44. Bosh FX, Ribas J, Bonas J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19: 271-85.
45. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*. 2009;15(5):475-83.
46. Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Sgourou K, Giasnetsova T, Fouzas I, Imvrios G, Gritsi-Gerogianni N. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2727-9.
47. Feldkamp T, Bienholz A, Krilben A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;0:1-2.
48. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, Pruett TL, Northup PG. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int*. 2009; 22(9):876-83.
49. Nacif LS, Andraus W, Martinho RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LBP, D'Albuquerque LC. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2014; 27(3):201-203.
50. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver–kidney transplantation. *Transplantation*. 1996;62:1788.
51. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:1179.
52. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transplantation*. 2007;13:523-29.
53. Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int*. 2007;11(3):7-12.
54. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, Meira-Filho SP, Ferraz-Neto BH. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transpl Proc*. 2008;40:808-10.

55. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-3370.
 56. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation.* 2001;71:1424-28.
 57. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: recent evidence. *Int J Artif Organs.* 2010;33(11):803-11.
 58. Palevsky PM, Curhan GC, Sheridan AM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure) [Internet]. [citado 07 nov. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/definition-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>.
 59. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care.* 2007;11(2):1-8.
 60. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR, Tribe-Aki C. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology.* 2014;60(2):622-32. doi: 10.1002/hep.26980.
 61. Kansay M, Kasapoglu B, Perazella MA. Acute tubular necrosis and pré renal acute kidney injury: utility of urine microscopy in their evolution a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(2):425-33.
 62. Sirota JC, Klavitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney Injury. *J Toxicol.* 2011;29:1-10.
 63. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* 2012;81(12):1254-62.
 64. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* Kidney inter., Suppl. 2012;2:1-138.
 65. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversus revisited. *Int J Nephrol.* 2011;14:1-7.
 66. Nickolas TL, Matthew J, Rourke BS, Yang J, Meghan E, Sise BS, Pietro A. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing kidney injury. *Ann Inter Med.* 2008;148:810-19.
 67. Malyszko J. Biomarker of acute kidney injury indifferent clinical settings a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):368-82.
 68. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn.* 2008;2(4):387-98.
 69. Briggs JP. The hunt for the perfect biomarker for acute kidney injury: back to gamma-trace? *Kidney Int.* 2008;74(8):987-9.
 70. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine.* 2008;36(4):159-165. doi:10.1097/CCM.0b013e318168c652
-

71. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268:10425-10432.
72. Xiao X, Qi L, Qiang W, Jian W, Feng G, Zwng-Lei H, et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010; 9(3):259-63.
73. Kundaci A, Pirat A, Komurou O, Torgay A, Karakayali H, Arslan G, Haberal M. Rifle criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplantation Proceedings*. 2010;42:4171-74.
74. Gleisner ALM. *Benefício da sobrevida do transplante hepático em longo prazo de acordo com a gravidade da doença hepática no momento da inclusão em lista* [tese]. Porto Alegre: Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina; 2009.
75. Soni SS, Phophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1257-63.
76. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2154-65. doi: 10.2215/CJN.00740110
77. Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5:102-108. doi: 10.1093/ckj/sfs008
78. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17-23.
79. Nielsen B, Borregaard N, Bundgaard J, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38:414-20.
80. Schmidt-Ott KM, Chen X, Paragas N, Levinson RS, Mendelsohn CL, Barasch J. C-kit delineates a distinct domain of progenitors in the developing kidney. *Dev Biol*. 2006;299(1):238-49.
81. Kiyoshi M, Thomas HL, Dana R, Ian RD, Kirk F, Jun Y, Kai MSO, Xia C, Jau YL, Stacey W, Jaya M, Faisal HC, Glenn M, Takayoshi S, Kazutomo S, Masashi M, Cheryl K, Vivette DA, Prasad D, Jonathan B. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115:610-21.
82. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mole Cell*. 2002;10:1045-1056
83. Legrand M, Darmon M, Joannidis M. NGAL and AKI: the end of a myth? *Intensive Care Med*. 2013;39:1861-63. doi 10.1007/s00134-013-3061-2
84. Di Somma S, Magrini L, Berardinis B, Marino R, Ferri E, Moscatelli P, Ballarino P, Carpinteri G, Noto P, Gliozzo B, Paladino L, Di Stasio E. Additive value of blood neutrophil gelatinase associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Critical Care*. 2013; 17(29):1-13.

85. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas T, Barasch J, Luft FC, Schmidt-Ott KM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* 2011;80:405-11. doi:10.1038/ki.2011.41.
 86. Portal AJ, McPhail MJW, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, Heaton ND, Shawcross D, Wendon JA, Heneghan MA. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2010;16:1257-66.
 87. Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. Novel Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Research International* 2014; 2014:1-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/568738>
 88. Rennert PD. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett.* 2011;141(1):28-35.
 89. Mukherjea D, Whitworth CA, Nandish S, Dunaway GA, Rybak LP, V. Ramkumar. Expression of the kidney injury molecule 1 in the rat cochlea and induction by cisplatin. *Neuroscience.* 2006;139:733-740.
 90. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998; 273(7):4135-42.
 91. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008; 118:1657-68.
 92. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.* 2000 Oct; 407(6805):784-8.
 93. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by map kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18: 2704-2714.
 94. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):904-12.
 95. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
 96. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Pang WF, Kwong VW, Leung CB, Li PK. Life expectancy of Chinese patients with chronic kidney disease without dialysis. *Nephrology(Carlton).* 2011;16(8):715-9.
 97. Bonventre, JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3265–3268. doi: 10.1093/ndt/gfp010
 98. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, Chen G, Xiao S, Patel D, Henderson JM, Ichimura T, Mou S, Soeung S, McMahon AP, Kuchroo VK, Bonventre JV. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2013;123(9):4023-4035.
-

99. Okamura H, Nagata K, Komatsu T, Tanimoto T, Nukata Y, Tanabe F, Akita K, Torigoe K, Okura T, Fukuda S. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock. *Infect Immun*. 1995;63:3966-72.
 100. Abensur H. Biomarcadores na nefrologia [e-book Internet] Arquivos Sociedade Brasileira de Nefrologia [citado em 10 jun.2014]. Disponível em <http://www.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>.
 101. Puren AJ, Fantuzzi G, Dinarello CA. Gene expression, synthesis and secretion of IL-1 β and IL-18 are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:22566-110.
 102. Yazigi F, Romanelli MF, McCullough PA. Which marker should we use to assess acute renal injury. *Expert Analysis: J Am Coll Cardiol*. 2011.
 103. Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, Pfeilschifter J, Geiger H, Mühl H, Hauser IA. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney international*. 2007;72:1081-7.
 104. Dinarello CA, Novick D, Kim C, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein Front. *Immunol*. 2013;4:289.
 105. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the ICU. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):3046-5210.
 106. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006;70:199-203.
 107. Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Critical Care*. 2008;12(96):1-8. doi:10.1186/cc6972.
 108. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, Davis CL, Edelstein CL. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrology*. 2013;14:17.
 109. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1961;107:170-2.
 110. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol*. 1961; 4(2):172-178.
 111. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatins C) among the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120(2):631-6.
 112. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clinical biochemistry*. 2005;38:1-8.
 113. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace. Structure, function and clinical use of concentration measurements. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1985; 177:7-13.
 114. Firmey H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatins C, creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:49-59.
-

115. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001;47:2055–9.
116. Bfkenkamp A, Van-Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002;48:1123-6.
117. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63:1944-47.
118. Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003;49:1558-9.
119. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:346-9.
120. Aydoğdu M, Gürsela G, Sancak B, Yenias S, Saria G, Taşyürek S, Türka M, Yüksel S, Senesc M, Özisd TN. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Disease Markers*. 2013;34:237-46.
121. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(3):582-8.
122. Wan ZH, Wang JJ, You SL, Liu HL, Zhu B, Zang H, Li C, Chen J, Xin SJ. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48): 9432-8.
123. Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD, Lee YW. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(4):256-62. doi: 10.1111/nep.12037.
124. Royakkers AAM, Korevaar JC, van Suijlen JDE, Hofstra LS, Kuiper MA, Spronk PE, Schultz MJ, Bouman CSC. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):493-501.
125. Armstrong JA. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney Int*. 2007;71(5):384-7.
126. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:167-74.
127. Schneider AG, Bellomo R. Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on. *Crit Care*. 2013;17(3):141. doi: 10.1186/cc12676.
128. Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesh R, Ezingard E, Mariat C, Bernardin G, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Vincent F, Darmon M. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17:56. doi: 10.1186/cc12582.
129. Chawla LS, Dommu A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(3):145-50.

130. Marcussen N, Schumann J, Campbell P, Kjellstrand C. Cytodiagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail*. 1995;17(6):721-9.
131. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, Han WK, Parikh CR. Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2740-9.
132. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:585-92. doi:10.1097/MCC.0b013e328358d48.
133. Registro Brasileiro de Transplantes 2015 - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. [Internet] Associação Brasileira de Órgãos e Transplantes ABTO [citado 06 abril 2015]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/anualrbt.pdf>.
134. Simplified Acute Physiology Score III [Internet] Escore [citado em 03 jun 2014]. Disponível em: <http://www.rccc.eu/ppc/indicadores/saps3.html>.
135. SOFA [Internet] Escore [citado 03 jun 2014]. Disponível em: <http://www.sfar.org/scores2/sofa2.html>.
136. Charlson Age-Comorbidity Index (CACI) [Internet] Escore [citado em 06 jun 2014]. Disponível em: <http://tools.farmacologiaclinica.info/index.php>
137. Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [Internet] Calculator [citado 03 jun 2014]. Disponível em: <http://www.surgicalcriticalcare.net/Resources/CPIS.php>.
138. Niemann CU, Walia A, Waldman J, Davio M, Roberts JP, Hirose R, Feiner J. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Liver Transplantation*. 2009;15:1852-1860.
139. Wagener G, Minhaz M, Mattis FA, Kim M, Emond JC, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1717-23.
140. Jeong TD, Kim S, Lee W, Song GW, Kim YK, Chun S, Lee SG, Min WK. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of acute kidney injury in liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(5):775-81.
141. World Health Organization WHO / [Internet] Body Mass Index - BMI [citado em 02 jul 2014]. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
142. Barreto AGC, Daher EF, Silva Junior GB, Garcia JHP, Magalhães CBA, Lima JMC, Viana CFG, Pereira EDB. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Annals of hepatology*. 2015;14(5):688-94.
143. Laskey HL, Schomaker N, Hung KW, Asrani SK, Jennings L, Nydam TL, Gralla J, Wiseman A, Rosen HR, Biggins SW. Predicting renal recovery after liver transplant with severe pretransplant subacute kidney injury: The impact of warm ischemic time. *Liver Transpl*. 2016;22(8):1085-91. doi: 10.1002/lt.24488.
144. Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Sgourou K, Giasnetsova T, Fouzas I, Imvrios G, Gritsi-Gerogianni N. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2012;44:2727-29.
145. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, Chang CCH, Kellum JA. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation:

- incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):919-26. doi: 10.1093/bja/aeu556.
146. Cervellin G, Di Somma S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the clinician's perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(9):1489-93. doi 10.1515/cclm-2012-0433.
147. Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:339-41.
148. Bargnoux AS, Piéroni L, Cristol JP. Analytical study of a new turbidimetric assay for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determination. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):293-96.
149. Cervellin G, Di Somma S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the clinician's perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(9):1489-1493. doi 10.1515/cclm-2012-0433.
150. Lippi G, Plebani M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the laboratory perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:1483-7.
151. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2229-35.
152. Mårtensson J, Xu S, Bell M, Martling CR, Venge P. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1661-7.
153. Bangert K, Rosenkilde N, Jørgensen JP, Baer A, Uttenenthal LO. Immunochemical Determination of Monomer, Homodimer and Total Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Seção de pôster apresentada: *American Society of Nephrology - Kidney Week*. 2012; San Diego, CA, USA.
154. Bangert K, Baer A, Hjortrup PB, Perner A, Uttenenthal LO. The monomer is the major form of NGAL in urine and plasma in severe sepsis. Seção de pôster apresentada: *American Society of Nephrology - Kidney Week*. 2013; Atlanta, GA, USA.
155. Makris K, Stefani D, Makri E, Panagou I, Lagiou M, Sarli A, Lelekis M, Kroupis C. Evaluation of a particle enhanced turbidimetric assay for the measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in plasma and urine on Architect-8000: Analytical performance and establishment of reference values. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1291-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.08.003.
156. Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(2):190-93.
157. Stejskal D, Karpísek M, Humenanska V, Hanulova Z, Stejskal P, Kusnierova P, Petzel M. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):381-385.
158. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1795-1802.
-

159. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, Guerin R, Jabaudon M, Souweine B, Bazin JE, Sapin V. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care*. 2010;25:176.
160. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
161. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):746-55.
162. Fuhrman DY, Kellum JA. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Intervention in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2016;187:47-54. doi: 10.1159/000442364.
163. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine ngal predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3: 665-73. doi: 10.2215/CJN.04010907.
164. Maciel AT, Vitorio D. Urine biochemistry assessment in critically ill patients: controversies and future perspectives. *J Clin Monit Comput*. 2016. doi: 10.1007/s10877-016-9871-3.
165. Perazella MA, Parikh CR. How can urine microscopy influence the differential diagnosis of AKI? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4: 691– 93.
166. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, Moreira R, Elia C, Morales-Ruiz M, Llopis M, Huelin P, Solé C, Fabrellas N, Weiss E, Nevens F, Gerbes A, Trebicka J, Saliba F, Fondevila C, Hernández-Gea V, Fernández J, Bernardi M, Arroyo V, Jiménez W, Deulofeu C, Pavesi M, Angeli P, Jalan R, Moreau R, Sancho-Bru P, Ginès P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(1):57-65. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.002.
167. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, Han WK, Marcus RJ, Parikh CR. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:189-97.
168. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):865-67.
169. Tian N, Penman AD, Manning RD Jr, Flessner MF, Mawson AR. Association between circulating specific leukocyte types and incident chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):100-8.
170. Lippi G, Cervellin G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), neutrophils and chronic kidney disease: which comes first ? *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):184. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.031>
171. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after

- transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40. doi:10.1056/NEJMoa021744.
172. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin- based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001;72:1934-9.
173. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):1-8. doi:10.1186/cc6192.
174. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults. The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1101-9.
175. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla L, Cruz D, Ince C, Okusa M. Current use of biomarkers in acute kidney injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int*. 2014;85(3): 513–521. doi:10.1038/ki.2013.374.
176. Ronco C. Kidney attack: overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes? *Blood Purif*. 2013;36:65-68 doi: 10.1159/000354768.
177. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray F, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge F, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752-1761.
-