UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

GABRIELA FULAN E SILVA

A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva
e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL)

SÃO PAULO
2011

GABRIELA FULAN E SILVA

A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva
e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL)

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde
do Adulto da Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo para obtenção
do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria de Fatima Fernandes
Vattimo

SÃO PAULO

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Silva, Gabriela Fulan

A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL) / Gabriela Fulan e Silva. – São Paulo, 2011.

82 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria de Fátima Fernandes Vattimo

1. Lesão renal aguda - 2. Biomarcadores 3. Unidade de terapia intensiva 4. Paciente crítico 5. NGAL I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: GABRIELA FULAN E SILVA

Título: A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e as minhas irmãs pela presença nos momentos bons, força nos mais difíceis, pelo incentivo aos estudos e por me proporcionarem momentos de alegrias.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela luz, saúde, sabedoria e força para enfrentar os momentos difíceis.

À Profa Livre Docente Maria de Fátima Fernandes Vattimo pelos incentivos, contribuições e envolvimento na orientação desse estudo.

À Enfermeira Diretora Maria Aparecida Batistão Gonçalves, pela colaboração e apoio, que possibilitaram a concretização dessa pesquisa.

À Profa Dra Silvia Lage por viabilizar condições para realização desse estudo.

Ao Ricardo, pelo constante carinho, compreensão, companhia, apoio e contribuição à realização dessa pesquisa.

Aos enfermeiros e técnicos de enfermagem do Programa de Diálise e da UTI, pela contribuição e auxílio na coleta de dados.

Aos enfermeiros do Grupo de Pesquisa em LRA, principalmente a Cassiane e a Miriam, pelo apoio, contribuição e auxílio na realização desse estudo.

À equipe médica do Programa de Diálise, principalmente à Dra Etienne, pelas orientações e sugestões que auxiliaram na condução da pesquisa.

À Neusa do LEMA, pelo auxílio prestado durante as dosagens.

À Profa Creusa Dal Bó, pela orientação estatística.

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

Ao Instituto Gênese de pesquisas, pela viabilização das dosagens laboratoriais.

As minhas amigas queridas, por me proporcionarem momentos de distração, pela companhia e apoio oferecidos.

Aos pacientes que contribuíram com sua participação no estudo.

À todos aqueles que de alguma forma possibilitaram a realização desse estudo e desmonstraram desejo de sucesso na sua concretização.

Muito Obrigada.

SILVA, G. F. - A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL). Dissertação (mestrado). São Paulo. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem; 2011, p 82 .

RESUMO

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) ocorre em unidades de terapia intensiva (UTI), com incidência de 30%, enquanto que a incidência hospitalar é 3-5%. A mortalidade nestes pacientes, inalterada nas últimas décadas, varia entre 50 e 70%. O padrão clínico para diagnóstico da LRA é a dosagem da creatinina sérica, que é um método pouco sensível, tardio e incapaz de discriminar a gravidade da lesão. Esse fato compromete o uso de terapias efetivas em tempo hábil e não permite vislumbrar a evolução pós LRA. O reconhecimento da lesão renal precoce contribui para a prevenção de danos renais maiores. O NGAL, proteína presente no sangue e na urina proveniente da lesão de células tubulares renais, é capaz de detectar a LRA antes do aumento da creatinina, estabelece medidas de prevenção e tratamento logo após o insulto, indica o grau de severidade da lesão e sugere o início da terapia de substituição renal (TSR). **Objetivo:** Esse estudo visa caracterizar a evolução da função renal de pacientes com LRA baseados na classificação AKIN (“Acute Kidney Injury Network”) e no NGAL. **Material e método:** Estudo de coorte prospectivo consistindo de 83 pacientes internados em UTI, avaliados em relação ao fluxo urinário, creatinina plasmática e NGAL. **Resultados:** Um total de 65 pacientes desenvolveram LRA, 28 a adquiriram durante a internação na UTI e 37 já apresentavam LRA na admissão. Dos pacientes com LRA, trinta e três (50,8%) apresentaram AKIN estágio 1, treze (20,0%) apresentaram AKIN estágio 2 e dezenove (29,2%) AKIN estágio 3. Os pacientes classificados em AKIN estágio 3 apresentaram valor significativamente maior de NGAL do que o grupo com AKIN estágio 1. Níveis de NGAL significativamente menores ($p < 0,05$) foram encontrados em pacientes que não desenvolveram LRA. Dentre os fatores associados ao óbito, destacamos a presença de doença de Chagas, LRA e Seps; a baixa fração de ejeção (FE); o uso de drogas vasoativas (DVA), ventilação mecânica (VM) e balão intra-aórtico (BIA); maior pontuação no escore SOFA; necessidade de hemodiálise; redução da diurese e elevações da creatinina e NGAL. Observamos que somente as variáveis: presença de BIA ($p=0,013$), balanço hídrico positivo positivo ($p < 0,001$) e necessidade de hemodiálise ($p < 0,001$) foram preditores de óbito. Somente a presença de seps, distúrbios do sódio e fluxo urinário foram preditores de diálise. **Conclusão:** Níveis de NGAL colhidos nas primeiras 24 horas de admissão na UTI contribuíram para prever o desenvolvimento da LRA além de corresponder ao aumento da severidade da LRA.

Descritores: lesão renal aguda, biomarcador, NGAL, unidade de terapia intensiva, pacientes críticos.

SILVA, G.F.- The evolution of the acute kidney injury in critical care patients and the “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL) . Master’s Degree. São Paulo. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem; 2011, p 82.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of AKI varies from 3-5% in hospitalized patients to 30% in patients in intensive care units (ICU). Over the last decades, mortality rates have remained unchanged for adult patients, at 50-70%. The clinical standard for AKI diagnosis is the serum creatinine levels, which have low sensitivity, are incapable of differentiating the lesion’s severity, and lead to the late diagnosis in the injury process. These facts compromise the timely use of effective therapies and the assessing of the lesion’s evolution. NGAL, a protein present in the blood, in the urine and provenient from kidney tubule cells damage, is capable of detecting AKI before serum cretinine levels rise, allowing treatmen to be undertaken right after the injury; it also reflects injury severity and may forecast the need of renal replacement therapy. **Objective:** this study aims to assess the evolution of kidney function of AKI patients, based on the AKIN (Acute Kidney Injury Network) classification and on NGAL levels. **Material and methods:** Coorte prospective study consisting of 83 intensive care patients, who had their serum creatinine, NGAL and urine output evaluated. **Results:** a total of 65 patients developed AKI, 28 developed it during their hospital stay, and 37 already demonstrated it at ICU admission. Of the AKI patients, 33 (50,8%) were classified as AKIN stage 1, 13 (20,0%) as AKIN stage 2 and 19 (29,2%), as AKIN stage 3. The AKIN stage 3 patients showed to have significantly higher NGAL levels than AKIN stage 1 patients. Significantly lower NGAL levels ($p<0,05$) were found in patients that have not developed AKI. Among the factors associated to mortality, we highlight Chagas disease, AKI and sepsis, low ejection fraction, the use of vasoative drugs, mechanical ventilation, intra-aortic balloon pump use, higher SOFA score, need of renal replacement therapy, reduction in urine output, higher NGAL and serum creatinine levels. Only positive hydric balance ($p>0,001$), the use of intra-aortic balloon pump, and the need of renal replacement therapy were able to predict death. Also, only the urine output, the presence of sepsis or sodium disturbances were able to predict the need of renal replacement therapy. **Conclusion:** NGAL levels obtained in the fist 24 hours after admission to the intensive care unit contributed to the prediction of AKI development, and they were indicative of the injury’s severity.

Descriptors: acute kidney injury, NGAL, biomarker, intensive care unit, critical ill patients

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição da amostra estudada de acordo com o sexo.	34
Figura 2 -	Distribuição da amostra estudada segundo a raça.	35
Figura 3 -	Comparação da classificação AKIN e a ocorrência de óbito.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas dos pacientes admitidos na UTI conforme os grupos de LRA.....	36
Tabela 2 -	Caracterização dos grupos LRA adquirida e prévia de acordo com a Seps e a Síndrome Cardiorrenal como causa de LRA.	37
Tabela 3 -	Distribuição dos grupos de LRA em relação ao SOFA no primeiro dia de internação na UTI.....	37
Tabela 4 -	Comparação dos grupos em relação as variáveis: tempo de hospitalização, tempo de internação na UTI, necessidade de terapia de substituição renal, ventilação mecânica, uso de balão intra-aórtico e óbito.	38
Tabela 5 -	Caracterização da função renal em relação à creatinina nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.	40
Tabela 6 -	Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA de acordo com o critério creatinina.....	41
Tabela 7 -	Caracterização da função renal em relação ao fluxo urinário nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.	42
Tabela 8 -	Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA de acordo com o critério fluxo urinário.	42
Tabela 9 -	Caracterização da função renal em relação ao NGAL nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.....	43
Tabela 10 -	Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA em relação ao NGAL.....	44
Tabela 11 -	Classificação AKIN de acordo com os grupos LRA adquirida e prévia.	44
Tabela 12 -	Associação do NGAL e graduação da LRA, segundo AKIN.....	46
Tabela 13 -	Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 e 48 horas no grupo sem LRA.	46
Tabela 14 -	Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos: 24 horas, 48 horas, na LRA, na diálise e na melhora no grupo LRA adquirida.	47
Tabela 15 -	Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 horas, 48 horas, na LRA, na diálise e na melhora, para o grupo com LRA prévia.....	48
Tabela 16 -	Associação do NGAL e seps nos pacientes com LRA nos períodos avaliados.....	49
Tabela 17 -	Valores dos coeficientes de correlação de Spearman do tempo de internação e NGAL, segundo os grupos de LRA.....	49

Tabela 18 -	Desfecho dos pacientes acometidos por LRA.	50
Tabela 19 -	Análise univariada das variáveis clínicas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas à necessidade de diálise.	51
Tabela 20 -	Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais nas primeiras 24 horas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas à necessidade de diálise.	52
Tabela 21 -	Análise univariada das variáveis clínicas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas ao óbito.	53
Tabela 22 -	Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais nas primeiras 24 horas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas ao óbito.	54

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	23
3	MÉTODO E CASUÍSTICA	25
3.1	Tipo de Estudo.....	25
3.2	Local	25
3.3	Casuística.....	25
3.4	Critérios de exclusão	26
3.5	Operacionalização da coleta de dados	26
3.5.1	Creatinina plasmática	28
3.5.2	NGAL	28
3.5.3	Sepse e Escore de gravidade da doença	29
3.6	Análise Estatística	31
3.7	Custos	32
4	RESULTADOS	34
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÕES	64
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
	APÊNDICES	75
	Apêndice 1	75
	Apêndice 2	78
	ANEXO	82

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) tem prognóstico preocupante em vários cenários clínicos. É uma complicação frequente, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTIs), tendo como principais co-fatores clínicos a sepse, hipovolemia, hipotensão e uso de drogas nefrotóxicas ⁽¹⁾. Atualmente, os critérios para diagnosticar a LRA são pouco sensíveis e tardios, além de incapazes de discriminar a gravidade da lesão, o que compromete o uso de terapias efetivas em tempo hábil ^(2,3).

Por outro lado, a dificuldade de identificar a LRA não se restringe à sua abordagem na fase aguda, mas se caracteriza também pela dificuldade em prever a evolução dos pacientes, que podem tanto se recuperar totalmente da lesão, quanto evoluir para a cronicidade ou ao óbito. É evidente que a LRA em pacientes críticos está associada ao aumento da morbidade, mortalidade e consumo de recursos hospitalares. O reconhecimento da LRA é necessário para a adoção de estratégias de abordagem cada vez mais precoces, no sentido de resguardar o indivíduo, oportunizando a prevenção ou tratamento da extensão da lesão renal.

O enfermeiro exerce papel de cuidado do paciente crítico. Nesse contexto, tem por dever acompanhar e interpretar a função renal desses pacientes, visando validar seu papel de cuidador na equipe multidisciplinar. Saber ler, entender, interpretar e até mesmo participar da tomada de decisão frente ao paciente são ações que compõem o papel de continuidade do cuidado crítico exercido exclusivamente por esse profissional.

O presente estudo, cujos objetivos serão descritos posteriormente, trará dados mais concretos sobre o poder discriminatório do NGAL, teste inovador de função renal, que representará estratégia alternativa a ser implantada na clínica de pacientes que desenvolvem a LRA no ambiente intra-hospitalar.

A inabilidade clínica caracterizada pela ausência de métodos diagnósticos capazes de classificar a gravidade e de sinalizar precocemente a instalação da LRA tem estimulado esforços para a identificação e a implantação de marcadores sensíveis de lesão renal. Ainda nesse contexto, considerando a predominância de comprometimento

tubular nessa categoria, marcadores de sensibilidade tubular tem sido os mais enfatizados ^(2,3).

Sabe-se que a maioria dos casos de LRA ocorre em unidades de terapia intensiva (UTI) onde a sua incidência chega a 30%, enquanto que a incidência hospitalar é 3-5%. A mortalidade destes pacientes, apesar dos avanços nas terapias de substituição renal e nos cuidados intensivos, tem se mantido inalterada nas últimas décadas, variando entre 50 e 70% ^(2,3,4,5,6). Há que se dar o mérito às terapias de substituição renal no aumento da sobrevida desses pacientes, contudo, seu caráter invasivo acaba por gerar outros mecanismos de gravidade, preservando os índices de mortalidade mesmo que mais tardios do que em gerações anteriores, em que morriam com complicações até mais simples. Esse fato faz crer que a utilização de tecnologias de resgate não se mostrou capaz de fragilizar a epidemiologia dramática dessa síndrome em pacientes graves e reforça que prevenção e abordagem precoce ainda seriam mais desejáveis.

A LRA é um indicador de gravidade, por isso, faz-se presente em pacientes com idade mais avançada e com maior número de comorbidades ⁽⁶⁾. Estudos recentes têm demonstrado que pequenas alterações na creatinina sérica associam-se significativamente com aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, a presença de LRA é fator independente tanto para morte quanto para o aumento da permanência na UTI e hospitalar, o que gera elevação de custos ^(2,5,7).

Classicamente, a LRA é definida por perda abrupta da função renal, resultando em incapacidade dos rins em manter a homeostase metabólica, o que leva ao acúmulo de substâncias nitrogenadas (uréia e creatinina), distúrbios hidroeletrólíticos e ácido- básicos e perda da capacidade de diluir ou concentrar a urina ^(2,8,9).

Contudo, o conceito clássico de LRA mencionado acima foi questionado pela sua “elasticidade”, ou seja, não define o momento exato de se estabelecer medidas de intervenção clínica. Sua inoperância se deve, em parte, à baixa sensibilidade da creatinina, marcador de função renal mais usado na clínica.

Nesse sentido, o grupo AKIN (“Acute Kidney Injury Network”), numa iniciativa de refinar o conceito e aprimorar seu poder discriminatório, sugeriu definição

mais adequada: LRA seria uma redução abrupta (em 48 horas) na função renal caracterizada por elevação absoluta da creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dl, ou maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal), ou uma redução do fluxo urinário para menos que 0,5 ml/kg por hora por seis horas ou mais ⁽¹⁰⁾. O AKIN descreve a graduação e gravidade da LRA em três estágios conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Definição e classificação da LRA segundo AKIN.

AKIN	Critério	Creatinina	Fluxo
		Sérica	Urinário
Estágio 1	$\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($26.2\mu\text{mol/l}$) ou $\geq 150\text{-}200\%$ de aumento da creatinina sérica basal. $<0.5\text{ml/Kg/h}$ por $\geq 6\text{ h}$.		
Estágio 2	$>200\text{-}299\%$ de aumento da creatinina sérica basal $<0.5\text{ ml/Kg/h}$ por $\geq 12\text{h}$.		
Estágio 3	$\geq 300\%$ de aumento da creatinina sérica basal ou creatinina sérica absoluta $\geq 4.0\text{ mg/dl}$ ($354\mu\text{mol/l}$) com uma elevação aguda de $\geq 0.5\text{mg/dl}$ ($44\mu\text{mol/l}$) ou com indicação de Terapia de Substituição Renal. $<0.3\text{ml/Kg/h}$ por $\geq 24\text{h}$ ou anúria $\geq 12\text{h}$.		

Adaptado do Crit Care. 2007;11(2):R31.

Dessa forma, a classificação AKIN representa uma proposta de maior sensibilidade e diagnóstico precoce da LRA considerando o critério taxa de filtração glomerular, estimado pelo valor da creatinina plasmática ou fluxo urinário, em que o pior valor em relação a esses critérios é utilizado para identificar a disfunção renal. O maior diferencial dessa classificação é a inclusão de pacientes com menor variação basal de creatinina sérica e a introdução do período de 48 horas para o diagnóstico de LRA ⁽¹⁰⁾.

Etiologicamente, a LRA pode ser classificada em pré-renal, renal e pós-renal.

A LRA pré-renal é a mais prevalente em pacientes hospitalizados, contribuindo por 50% dos casos em UTI e é resultado de hipoperfusão renal, onde a integridade tecidual permanece preservada. O seu diagnóstico é extremamente

importante, já que, se corrigida prontamente, demonstra evolução bastante favorável, evitando que esse persistente estado de hipoperfusão determine a sua transformação em quadro mais significativo de perda estrutural renal, como a necrose tubular aguda (NTA) ^(2,8,9,11,12). Por ser importante fator etiológico de LRA hospitalar, o insulto pré-renal, com significativa redução de fluxo urinário, se beneficiou da reformulação do conceito de LRA, que resgata o valor diagnóstico da oligúria.

A LRA pós-renal, ocasionada por obstrução intra ou extra-renal ao fluxo urinário, é menos frequente entre as outras causas de LRA, ocorrendo em torno de 2 a 4%, podendo chegar a 10% em faixas etárias mais avançadas. A sua reversibilidade está relacionada ao tempo de duração da obstrução ⁽¹¹⁾.

No grupo da LRA renal incluem-se as formas de lesão ao parênquima renal, sendo classificadas de acordo com o principal local afetado: túbulos, interstício, vasos ou glomérulo ^(8,11). A NTA representa a maioria dos casos de LRA renal, sendo provocada por isquemia em 50% e nefrotoxicidade em 35% ^(7,11). O restante dos casos da forma renal é causado por vasculites, glomerulopatias agudas e nefrite intersticial e, obviamente, são bem menos prevalentes ⁽⁸⁾. A LRA renal é caracterizada frequentemente por perda quase total da função renal, exigindo muitas vezes tratamento intensivo com uso de métodos dialíticos ⁽⁸⁾.

Os pacientes com LRA geralmente apresentam múltiplas causas, o que contribui para sua alta letalidade; porém, apesar dos altos índices de mortalidade e gravidade, se tratada de forma adequada e precoce, é uma doença potencialmente reversível ^(1,8,11). Ressalte-se que apesar do grande número de casos de LRA pré-renal, são raros os eventos de LRA em que apenas um mecanismo etiológico é identificado. Esse cenário reforça a necessidade de adoção de medidas eficazes de diagnóstico de lesão tubular, com ou sem alteração de fluxo urinário.

Habitualmente, a LRA é diagnosticada por aumento nos níveis de creatinina, como comentado anteriormente; entretanto, esse não é o melhor marcador de função renal. A creatinina pode sofrer a influência de fatores renais e não renais, como o volume de distribuição, uso de medicamentos, a secreção tubular de creatinina e a taxa de geração. Níveis de creatinina variam com o sexo, idade, dieta e massa muscular. Assim, grandes mudanças na taxa de filtração glomerular podem estar associadas a

pequenas alterações na creatinina sérica. Geralmente, um aumento significativo no nível de creatinina só ocorre quando mais de 50% do clearance renal do soluto é perdido, resultando não somente em atraso no diagnóstico e intervenção, mas também em subestimação do grau da lesão ^(2,3,4,13).

A baixa sensibilidade e especificidade da creatinina, bem como de outros marcadores de lesão renal, incluindo uréia, sedimento urinário e índices urinários (fração de excreção de sódio e osmolaridade urinária) têm sido os maiores obstáculos para o desenvolvimento de estratégias para melhorias no tratamento e diagnóstico ^(2,14). Daí o persistente interesse em novos biomarcadores capazes de detectar a LRA antes do aumento da creatinina.

Biomarcador, forma abreviada de marcadores biológicos, é um termo que foi introduzido em 1989 para descrever qualquer indicador diagnóstico mensurável usado para avaliar o risco ou presença da doença ⁽¹³⁾.

Na LRA, como em qualquer outra situação de exposição celular, a lesão começa por meio da indução de distúrbios moleculares que mais tarde evoluem para dano celular. As células produzem marcadores de lesão, sendo que a expressão do biomarcador sempre precede a síndrome clínica. Se formos capazes de identificar marcadores moleculares de LRA, poderemos detectar a doença antes que a síndrome clínica se desenvolva, criando uma janela de oportunidade para intervenção precoce ⁽¹³⁾.

A identificação desses biomarcadores tem o propósito de discernir os subtipos da LRA (pré-renal, renal e pós-renal), identificar a etiologia da lesão (isquêmica, tóxica, sepse ou a combinação), predizer a severidade da lesão (estratificação de risco), identificar os segmentos mais afetados do néfron, indicar a progressão ou regressão da lesão e identificar os pacientes de risco para lesão renal ^(2,3,14). Os biomarcadores ideais devem ser de fácil execução à beira leito ou em laboratórios, usando amostras de sangue ou urina, serem pouco ou não-invasivos, devem estar disponíveis para a maioria dos laboratórios a um custo razoável, além de serem sensíveis e específicos para facilitar a detecção da LRA ^(3,13).

Com base nesses critérios, o neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) é o foco deste estudo.

O NGAL é um membro da superfamília lipocalin, também conhecido como Lipocain-2 (lcn 2), descrito como uma pequena proteína de 25 kDa, composta de 178 aminoácidos, que é ligado covalentemente à gelatinase em neutrófilos e expresso em baixas concentrações no rim normal, traquéia, pulmão, estômago e cólon ⁽¹⁵⁾. Essa pequena proteína foi descoberta por meio de uma ampla análise de genes do rim, induzidos em resposta à LRA experimental em animais. O NGAL estava entre os genes predominantes de rins lesados e preenchia os critérios de um promissor biomarcador de lesão tubular, já que é uma proteína secretada pelo túbulo e que aparece rapidamente, tanto na urina, quanto no plasma, após o início da LRA. A liberação do NGAL no sangue e na urina proveniente da lesão de células tubulares renais foi demonstrada em vários modelos experimentais e ensaios clínicos ^(13,15). Baseados nesses estudos, um modelo da movimentação do NGAL por meio do néfron foi desenvolvido. Em condições basais, na ausência de LRA, o NGAL é produzido em baixos níveis por diferentes tecidos, incluindo o néfron distal. O NGAL circulante é filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. Consequentemente, níveis baixos de NGAL são detectados no plasma e na urina. Durante a LRA, a expressão do NGAL é induzida no epitélio do néfron distal, resultando em níveis elevados de NGAL no plasma e na urina. Como a reabsorção tubular proximal na LRA fica comprometida, isso potencializa a excreção urinária do NGAL ⁽¹⁶⁾.

A seguir, foram destacados alguns estudos relevantes referentes ao desempenho clínico do NGAL.

Níveis significativamente mais elevados de NGAL, colhidos nas primeiras 24 horas após transplante renal, foram encontrados em pacientes que receberam rim de doador cadáver e que subsequentemente desenvolveram falência do enxerto. Nesses pacientes, os níveis de creatinina sérica que definiram a indicação de diálise, só ocorreram 2 a 4 dias após o transplante ⁽¹⁷⁾.

Estudo envolvendo crianças submetidas à cirurgia cardíaca com dispositivo de circulação extracorpórea (CEC) encontrou níveis elevados de NGAL no plasma 2 horas após o início do procedimento em pacientes que desenvolveram LRA. Esses valores altos persistiram por 12 a 24 horas, ao contrário do aumento da creatinina sérica em 50% do valor basal que só foi detectada 2 a 3 dias após a CEC. Os níveis elevados

de NGAL se correlacionaram com a duração da LRA e com a internação hospitalar, enquanto níveis elevados de NGAL 12 horas após a CEC foram correlacionados com mortalidade ⁽¹⁵⁾ .

Em estudo com 91 crianças (idade 0 -18 anos) com cardiopatia congênita, submetidas à cateterização cardíaca (CC) eletiva e angiografia com administração de contraste, a nefropatia induzida por contraste (NIC), definida como um aumento em 50% da creatinina sérica basal, foi encontrada em 11 pacientes (12%); todavia, essa detecção, usando-se o aumento da creatinina sérica, só foi possível 6 a 24 horas após a CC. Em contraste, significativa elevação das concentrações do NGAL na urina e no plasma, foram detectadas 2 horas após a CC, nesses pacientes. Usando-se testes de sensibilidade, especificidade, o NGAL se mostrou excelente para prever NIC ⁽¹⁸⁾ .

Níveis de NGAL no plasma colhidos na admissão dos pacientes na UTI, foram capazes de prever a LRA 48 horas antes do critério RIFLE ⁽¹⁹⁾ .

Foi demonstrado também que níveis de NGAL no plasma e na urina, colhidos na admissão do paciente na UTI predizem o desenvolvimento de LRA grave e início da terapia de substituição renal (TSR) em pacientes críticos, nos primeiros sete dias de internação na UTI ⁽²⁰⁾ .

Muitos estudos têm validado o NGAL como um preditor específico, sensível e precoce de LRA após cirurgia cardíaca, choque séptico, administração de contraste e transplante renal. No entanto, pouco se sabe sobre esta associação no ambiente de cuidados críticos, no qual a população é heterogênea e a etiologia bem com o tempo de início da LRA frequentemente não são claros.

A identificação da lesão renal em pacientes críticos, no qual o tempo exato da sua ocorrência muitas vezes não é conhecido, representa uma estratégia diagnóstica que pode ter impacto tanto na evolução do indivíduo, quanto no custo hospitalar e em muito contribuirá para a implementação de medidas terapêuticas e pró-ativas, com claro benefício para a sobrevida.

Os dados reforçam, portanto que o NGAL é mais sensível que os métodos habitualmente utilizados para determinar LRA (mensuração de uréia e creatinina

séricas, clearance de creatinina, índices urinários). Por esse motivo representa um importante avanço no diagnóstico preciso e precoce da LRA, estabelecendo medidas de prevenção e tratamento imediatamente ou logo após o insulto, com o propósito de indicar o grau de gravidade da lesão, identificar pacientes em regressão ou progressão da lesão e informar o início da TSR. Essa prontidão diagnóstica pode preservar a função renal, reduzir complicações (como a necessidade de diálise, distúrbios ácido-básicos e hidroeletrólíticos), melhorar o prognóstico, guiar o tempo de terapia, avaliar sua resposta, instituir intervenções terapêuticas e preventivas e reduzir a alta taxa de mortalidade associada a esta condição ^(2,3,14,21) .

Dessa forma, o propósito do estudo é avaliar o desempenho do NGAL urinário (uNGAL) para caracterizar a função renal de pacientes internados em UTI, assim como avaliar sua eficácia diagnóstica e prognóstica durante o curso clínico de pacientes com LRA .

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Caracterizar o perfil demográfico e clínico de pacientes internados em UTI acometidos por LRA .
- Identificar fatores de risco associados á LRA.
- Identificar a LRA por meio do NGAL urinário e creatinina sérica.
- Avaliar a eficácia do NGAL como preditor de LRA, de evolução da LRA e necessidade de diálise.
- Verificar o desfecho dos pacientes acometidos por LRA.

MÉTODO E CASUÍSTICA

3 MÉTODO E CASUÍSTICA

3.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo descritivo, longitudinal, de abordagem quantitativa.

3.2 Local

O estudo foi desenvolvido na UTI clínica de um Hospital Especializado em Cardiologia do Estado de São Paulo e caracterizado como uma Instituição Pública de ensino, pesquisa e assistência.

3.3 Casuística

A amostra foi constituída de pacientes (n=83) internados em UTI clínica, acompanhados desde as primeiras 24 horas de internação até o desfecho, que consistiu em alta hospitalar ou óbito. A coleta de dados compreendeu o período de novembro de 2010 a junho de 2011. A amostra foi estimada por meio da fórmula:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{\Delta^2}$$

$z_{1-\alpha/2}$: escore-z para a significância α

z_{β} : escore-z para o erro β (poder = $1 - \beta$)

σ_d^2 : variância da diferença pareada

Δ : diferença esperada entre as médias (antes/depois)

3.4 Critérios de exclusão

- Pacientes com idade menor que 18 anos.
- Gestantes.
- Pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) dialítica.
- Pacientes em uso de corticóides.
- Pacientes com transplante renal prévio.
- Pacientes diagnosticados com pielonefrite.

3.5 Operacionalização da coleta de dados

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética da Instituição (Anexo 1).

Foi realizado esclarecimento sobre a finalidade e relevância do estudo pela pesquisadora e apresentado o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1) aos pacientes e/ou familiares para obtenção de assinatura, com autorização para obter dados do prontuário e coletar as amostras de urina.

Os pacientes foram selecionados a partir do primeiro dia de internação na UTI clínica, observando os registros do prontuário e os critérios de exclusão. Após essa avaliação, foi aplicado um escore, The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), aos pacientes selecionados, e esses foram acompanhados diariamente até o desfecho, definido como alta hospitalar ou óbito.

Foram coletados dados clínicos e laboratoriais do prontuário do paciente por meio de um instrumento de coleta de dados (Apêndice 2), contendo questões relativas à identificação do paciente, história clínica, evolução e parâmetros laboratoriais.

As variáveis estudadas foram a creatinina plasmática, o fluxo urinário e o NGAL na urina.

Outros exames laboratoriais utilizados na pesquisa, bem como a creatinina plasmática, seguiram o protocolo de coleta e dosagem adotados na Instituição.

O NGAL na urina foi dosado utilizando kit de “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) pelo próprio fornecedor do kit no Brasil, o Instituto Gênese de pesquisas.

A escolha para medição de NGAL somente na urina se deve ao seu melhor desempenho discriminatório no local da lesão, além de ser de natureza não invasiva, o que reduz a necessidade de coletas frequentes de sangue e uso de acessos sanguíneos nos pacientes. Adicionalmente, as amostras de urina também são relativamente livres de interferência de proteínas⁽¹³⁾.

O fluxo urinário já era rotineiramente mensurado na UTI. O volume urinário foi anotado a cada 6 horas e o seu valor calculado em mililitro por kilo por hora (ml/Kg/h).

Foram coletadas amostras de urina para dosagem de NGAL nos seguintes momentos:

1. Primeira amostra foi colhida no primeiro dia (primeiras 24 horas) de internação do paciente na UTI clínica.
2. Segunda amostra foi colhida no segundo dia (a partir de 24 até 48 horas) de internação do paciente na UTI clínica.
3. Terceira amostra foi colhida somente nos pacientes que apresentaram o diagnóstico de LRA. Nesses, a coleta ocorreu no dia em que foram diagnosticados. Os pacientes considerados com LRA preencheram os critérios já previamente definidos para esse diagnóstico, conforme o AKIN, mencionados na introdução desse estudo. À saber: redução abrupta (em 48 horas) na função renal caracterizada por elevação absoluta da creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dl, ou maior ou igual

- a 50% (1,5 vezes a creatinina basal), ou uma redução do fluxo urinário menor que 0,5 ml por kg por hora por seis horas ou mais ⁽¹⁰⁾.
4. Quarta amostra foi colhida somente para os pacientes em que se empregou qualquer modalidade de TSR. Nesses, houve uma coleta de amostra urinária no dia da primeira sessão de diálise.
 5. Última amostra foi colhida nos pacientes que previamente apresentaram diagnóstico de LRA e que demonstraram algum sinal de melhora da função renal, ou seja, fluxo urinário $\geq 400\text{ml/dia}$ sem uso de diurético ou 1000ml/dia com uso de diurético e/ou redução de creatinina sérica em 30% sem diálise. Na ausência de manifestação de melhora, essa coleta ocorreu no 22º dia do diagnóstico de LRA ⁽²²⁾.

Aqueles pacientes que não receberam diagnóstico de LRA só tiveram as duas primeiras coletas e foram utilizados como controle.

3.5.1 Creatinina plasmática

Os níveis plasmáticos de referência de normalidade adotados no estudo variaram de 0,6 a 1,0 mg/dL, conforme padronizados nessa Instituição e os valores foram obtidos por meio do método colorimétrico (Jaffé). A creatinina de base foi definida como um nível estável, três a quatro meses antes da internação atual. Se não disponível, o valor na admissão hospitalar foi usado como de base presumido.

3.5.2 NGAL

Os valores do NGAL foram obtidos por meio da técnica de “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA). Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 1000 g por 10 minutos e armazenadas a - 80° C. Sua dosagem foi realizada depois da coleta do material de todos os pacientes incluídos no estudo.

A dosagem foi realizada utilizando kit específico da Biovendor Human Lipocalin-2/ NGAL ELISA. Cada kit continha 96 poços. As amostras foram diluídas 1:20 e analisadas em duplicata. A sensibilidade do kit é 0.02 nanograma por mililitro (ng/mL).

3.5.3 Seps e Escore de gravidade da doença

A seps foi classificada de acordo com The American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine consensus ⁽²³⁾ e foi definida pela presença de ambos, infecção e Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). A SIRS foi considerada estar presente quando o paciente apresentava um ou mais dos seguintes achados clínicos: temperatura corporal maior que 38° C ou menor que 36° C, frequência cardíaca maior que 90 bpm, hiperventilação evidenciada por frequência respiratória maior do que 20 rpm ou PaCO₂ menor que 32 mmHg, leucócitos maior que 12000 cells/ µl ou menor que 4,000 cells/ µl ⁽²³⁾. A infecção foi definida como um processo patológico causado pela invasão de tecido normalmente estéril ou líquido ou cavidade corporal por microorganismos patogênicos ou potencialmente patogênicos ⁽²⁴⁾. O quadro 2 apresenta uma lista de possíveis sinais de inflamação sistêmica em resposta à infecção, que subsidiou a classificação dos pacientes.

Quadro 2 - Critérios Diagnósticos para Seps

Infecção presumida ou confirmada e alguns dos seguintes parâmetros gerais:

Febre (temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$)

Frequência cardíaca >90 bpm

Taquipnéia >30 bpm

Alteração do estado mental

Edema significativo ou balanço hídrico positivo (>20 ml/kg por mais de 24 h)

Hiperglicemia (glicose sérica >110 mg/dl) na ausência de Diabetes Mellitus

Parâmetros inflamatórios:

Leucocitose $>12,000/\mu\text{l}$

Leucopenia $< 4,000/\mu\text{l}$

Contagem normal de leucócitos com mais que 10% imaturos

Proteína C Reativa >2 SD acima do valor normal

Procalcitonina plasmática >2 SD acima do valor normal

Parâmetros hemodinâmicos:

Hipotensão arterial (pressão sistólica <90 mmHg, pressão arterial média <70 , ou redução da pressão sistólica >40 mmHg em adultos ou <2 SD abaixo do normal para a idade)

Saturação venosa mista de oxigênio $>70\%$

Índice Cardíaco >3.5 l min

Parâmetros de Disfunção Orgânica:

Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)

Oligúria (fluxo urinário <0.5 ml kg/1 h)

Elevação da Creatinina ≥ 0.5 mg/dl

Anormalidades de coagulação (“international normalized ratio” >1.5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada >60 s)

Íleo (ausência de ruídos hidroaéreos)

Trombocitopenia (contagem de plaquetas $<100,000/\mu\text{l}$)

Hiperbilirrubunemia (bilirrubina total plasmática >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Parâmetros de Perfusão Tissular:

Hiperlactatemia (>3 mmol/l)

Enchimento capilar diminuído

Adaptado do Intensive Care Med, 2003;29(4):530-8.

O “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) score, ou Avaliação Sequencial da Disfunção Orgânica foi criado em uma reunião de consenso da European

Society of Intensive Care Medicine (ESICM) em 1994 e posteriormente revisado em 1996. O SOFA é um escore de disfunção de seis órgãos que mede a falência de múltiplos órgãos diariamente. Cada órgão é graduado de 0 (normal) a 4 (mais anormal) proporcionando uma contagem diária de 0 a 24 pontos. A avaliação Sequencial da Disfunção Orgânica nos primeiros dias de internação na UTI é um bom indicador de prognóstico do paciente crítico ⁽²⁵⁾.

O SOFA foi aplicado no primeiro dia de internação na UTI e o escore calculado conforme descrito (Apêndice 2).

3.6 Análise Estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student⁽²⁶⁾, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁽²⁶⁾.

A comparação de médias de três grupos foi realizada por meio da Análise de Variância a um fator ⁽²⁶⁾, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis ⁽²⁶⁾.

A comparação de dois períodos foi feita por meio do teste não-paramétrico de Wilcoxon ⁽²⁶⁾, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ⁽²⁶⁾ ou o teste exato de Fisher ⁽²⁶⁾ (quando ocorreram frequências esperadas menores de 5).

O estudo de correlações foi realizado por meio do coeficiente de correlação de Spearman ⁽²⁶⁾.

Para a obtenção de fatores prognósticos de óbito e de hemodiálise foi utilizado o modelo de regressão linear multivariado ⁽²⁷⁾.

O software utilizado para as análises foi o SPSS 15.0 for Windows. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

3.7 Custos

O estudo recebeu auxílio de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa da Estado de São Paulo (Fapesp).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram avaliados 83 pacientes com idade entre 20 e 89 anos (61 ± 13). Vinte e seis (31,3%) pacientes apresentavam idade igual ou acima de 65 anos. Nos gráficos abaixo apresentamos a distribuição dos pacientes segundo sexo e raça.

Figura 1 - Distribuição da amostra estudada de acordo com o sexo.

A Figura 1 revela que quarenta e oito (57,8%) pacientes eram do sexo masculino.

Figura 2 - Distribuição da amostra estudada segundo a raça.

A Figura 2 demonstra que a maioria dos pacientes foi classificada como de raça branca (73,5%).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes admitidos na UTI conforme os grupos de LRA.

Variável	LRA			p
	Sem (n=18)	Adquirida (n=28)	Prévia (n=37)	
Idade	58,83 + 7,98	60,79 + 16,63	61,76 + 12,17	0,743 ⁽¹⁾
Sexo Masc.	11 (61,1%)	15 (53,6%)	22 (59,5%)	0,849 ⁽²⁾
Raça Branca	11 (61,1%)	22 (78,6%)	28 (75,7%)	0,439 ⁽³⁾
Raça Negra	2 (11,1%)	4 (14,3%)	4 (10,8%)	
Raça Parda	5 (27,8%)	2 (7,1%)	15 (13,5%)	0,485 ⁽²⁾
HAS	15 (83,3%)	19 (67,9%)	26 (70,3%)	
Chagas	2 (11,1%)	6 (21,4%)	6 (16,2%)	0,751 ⁽³⁾
DM	4 (22,2%)	6 (21,4%)	18 (48,7%)	0,036 ⁽²⁾
ICC	4 (22,2%)	15 (53,6%)	27 (73,0%)	0,002 ⁽²⁾
Creatinina	1,06 + 0,20	1,23 + 0,49	1,42 + 0,45	0,011 ⁽¹⁾
FE	0,46 + 0,17	0,38 + 0,18	0,38 + 0,16	0,239 ⁽¹⁾
Uso de DVA	12 (66,7%)	25 (89,3%)	33 (89,2%)	0,119 ⁽³⁾

Sexo masc.: sexo masculino; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; FE: fração de ejeção; DVA: drogas vasoativas.

(1) nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Os pacientes foram divididos em 3 grupos: sem LRA (pacientes que não desenvolveram LRA durante a internação na UTI), com LRA adquirida (pacientes que desenvolveram LRA durante a internação na UTI) e com LRA prévia (pacientes que apresentavam LRA na admissão da UTI) e comparados conforme representado na Tabela 1.

A Tabela 1 demonstra que dezoito (21,7%) pacientes não desenvolveram LRA, 28 (33,7%) adquiriram durante a internação na UTI e 37 (44,6%) foram admitidos na UTI com diagnóstico de LRA. Entre as comorbidades, sessenta (72,3%) pacientes apresentavam HAS, quatorze (16,9%) Doença de Chagas, vinte e oito (33,7%) DM e quarenta e seis (55,4%) ICC. A creatinina de base variou de 0,46 a 3 mg/dl ($1,28 \pm 0,45$). A fração de ejeção variou de 13% a 69% ($40,00\% \pm 16,91\%$). Quanto ao uso de

DVA, 70 (84,3%) pacientes utilizavam algum tipo de DVA quando do ingresso na UTI, porém os grupos não diferiram em relação ao uso de DVA.

Na comparação entre os grupos, observamos que no grupo com LRA prévia há predomínio de DM (48,7%; $p < 0,036$) e valores significativamente maiores de creatinina de base (teste de Bofnerroni, $p < 0,05$) em relação ao grupo sem LRA. Os dois grupos com LRA apresentam significativamente mais casos de ICC ($p=0,001$).

Tabela 2 - Caracterização dos grupos LRA adquirida e prévia de acordo com a Seps e a Síndrome Cardiorrenal como causa de LRA.

Causa	LRA		p*
	Adquirida (n=28)	Prévia (n=37)	
Seps	13 (46,4%)	16 (43,2%)	0,798
Cardiorrenal	11 (39,3%)	24 (64,9%)	0,041

(*) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

Na tabela 2, observamos que vinte e nove (43,9%) pacientes apresentavam seps como causa de LRA. Os grupos de LRA adquirida e prévia não diferiram em relação à seps. Em relação à síndrome cardiorrenal, trinta e cinco (53,8%) dos pacientes a apresentavam como causa de LRA, sendo que o grupo com LRA prévia apresentou significativamente mais casos ($p < 0,041$).

Tabela 3 - Distribuição dos grupos de LRA em relação ao SOFA no primeiro dia de internação na UTI.

LRA	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Sem	18	2,28	1,74	2	0	7	< 0,001
Adquirida	28	5,00	3,73	4	1	16	
Prévia	37	7,51	4,11	6	2	17	

(*) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Kruskal-Wallis

A gravidade dos pacientes foi avaliada por meio do escore SOFA. O SOFA variou de 0 a 17 pontos (média de 5,53 pontos com desvio-padrão de 4,10 pontos e mediana de 4 pontos). Pela tabela 3, observamos que os grupos de LRA diferiram em relação ao SOFA. O grupo sem LRA, apresentou valor de escore significativamente menor (com média de 2,28), diferindo dos grupos com LRA adquirida (com média de 5 pontos; $p < 0,05$) e com LRA prévia (com média de 7,51 pontos ; $p < 0,05$). Os grupos LRA adquirida e prévia também apresentaram diferença significativa entre si ($p < 0,05$).

Tabela 4 - Comparação dos grupos em relação as variáveis: tempo de hospitalização, tempo de internação na UTI, necessidade de terapia de substituição renal, ventilação mecânica, uso de balão intra-aórtico e óbito.

Variável	LRA			p
	Sem (n=18)	Adquirida (n=28)	Prévia (n=37)	
Tempo Hosp.	18,06 + 10,91	41,75 + 30,73	31,95 + 31,39	0,007 ⁽¹⁾
Tempo UTI	9,41 + 5,87	21,78 + 23,13	18,13 + 14,31	0,012 ⁽¹⁾
TSR*		7 (25,0%)	19 (51,4%)	0,032 ⁽²⁾
VM	1 (5,6%)	17 (60,7%)	20 (54,1%)	< 0,001 ⁽²⁾
BIA	1 (5,6%)	4 (14,3%)	5 (13,5%)	0,753 ⁽³⁾
Óbito	1 (5,6%)	9 (32,1%)	22 (59,5%)	< 0,001 ⁽²⁾

Tempo Hosp: tempo de hospitalização em dias; Tempo UTI: tempo de internação na UTI em dias; TSR: terapia de substituição renal; VM: ventilação mecânica; BIA: balão intra-aórtico.

(1) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(*) comparação dos grupos LRA adquirida e LRA prévia

Conforme os dados apresentados na tabela 4, o tempo total de internação hospitalar dos pacientes da amostra variou de 3 a 174 dias (média de 32,24 dias com desvio-padrão de 29,04 dias e mediana de 23 dias). Esses pacientes permaneceram na UTI de 2 a 91 dias (média de 16,51 dias com desvio-padrão de 16,80 dias e mediana de 12 dias). Vinte e seis (31,3%) pacientes necessitaram de TSR, 38 (45,8%) fizeram uso

de ventilação mecânica, dez (12,0%) fizeram uso de BIA. Trinta e dois (38,6%) pacientes foram a óbito.

Observamos ainda que os grupos de LRA diferiram em relação ao tempo de internação hospitalar e de UTI, a necessidade de TSR, ao uso de VM e em relação à mortalidade. Em relação ao tempo de internação hospitalar e de UTI, o grupo sem LRA diferiu significativamente dos grupos com LRA adquirida ($p < 0,05$) e com LRA prévia ($p < 0,05$), apresentando valor significativamente menor. Em relação à necessidade de TSR, os grupos com LRA adquirida e LRA prévia apresentaram diferença significativa entre si ($p=0,032$), o grupo com LRA prévia apresentou maior porcentagem (51,4%) de casos com necessidade de diálise do que o grupo com LRA adquirida.

Quanto ao uso de VM, os grupos com LRA prévia e com LRA adquirida não apresentaram diferença significativa entre si ($p=0,594$), mas diferiram do grupo sem LRA ($p < 0,001$). Em relação à mortalidade dos pacientes com LRA, trinta e um (47,7%) pacientes evoluíram a óbito. O grupo com LRA prévia apresentou maior porcentagem (59,5%) de casos do que os demais grupos, seguido do grupo com LRA adquirida (32,1%) e do grupo sem LRA (5,6%). Todos diferiram significativamente entre si.

Os pacientes foram evolutivamente avaliados em relação ao fluxo urinário, à creatinina e ao NGAL, nos seguintes períodos: nas primeiras 24 e 48 horas de internação na UTI, no dia que foi diagnosticado a LRA, no dia da primeira sessão de diálise, e na manifestação de melhora ou na ausência dessa, no 22º dia. A seguir, apresentamos a comparação dos grupos em relação a estes parâmetros.

Tabela 5 - Caracterização da função renal em relação à creatinina nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.

Período	LRA	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
24 horas	Sem	18	1,06	0,22	1,04	0,75	1,45	< 0,001 ⁽¹⁾
	Adquirida	28	1,66	0,96	1,33	0,48	4,82	
	Prévia	37	3,57	1,85	3,43	1,29	9,31	
48 horas	Sem	17	1,09	0,21	1,07	0,72	1,44	< 0,001 ⁽¹⁾
	Adquirida	25	1,57	1,15	1,20	0,49	5,74	
	Prévia	26	2,66	1,34	2,64	0,87	5,83	
LRA	Adquirida	26	1,74	0,66	1,62	0,89	3,09	0,436 ⁽²⁾
	Prévia	6	1,98	0,72	1,86	1,18	3,10	
Diálise	Adquirida	7	3,68	1,00	3,90	2,39	4,82	0,611 ⁽²⁾
	Prévia	19	4,27	1,54	3,96	1,52	7,82	
Melhora ou 22° dia	Sem	3	1,18	0,20	1,20	0,97	1,36	0,333 ⁽¹⁾
	Adquirida	19	1,43	0,66	1,20	0,76	3,27	
	Prévia	22	1,97	1,15	1,75	0,87	4,78	

Creatinina em mg/dl

(1) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(2) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Mann-Whitney

Observamos pela tabela 5 que os grupos diferiram em relação à creatinina de 24 e 48 horas. Nestes dois períodos, o grupo com LRA prévia foi diferente dos grupos LRA adquirida e sem LRA ($p < 0,05$), apresentando valor de creatinina significativamente maior que os outros dois grupos. Os grupos com LRA adquirida e sem LRA não diferiram entre si na creatinina em nenhum dos períodos apresentados.

Tabela 6 - Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA de acordo com o critério creatinina.

Grupo	Período	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Sem	24 h	17	1,06	0,22	0,75	1,45	1,06	0,201
	48 h	17	1,09	0,21	0,72	1,44	1,07	
Adquirida	24 h	25	1,60	0,98	0,48	4,82	1,31	0,326
	48 h	25	1,57	1,15	0,49	5,74	1,20	
Prévia	24 h	26	3,15	1,81	1,29	9,31	2,99	0,001
	48 h	26	2,66	1,34	0,87	5,83	2,64	

Creatinina em mg/dl.

(*) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Wilcoxon

Na tabela 6, analisando os pacientes que apresentaram as medições de 24 e 48 horas observamos que não houve alteração significativa da creatinina entre esses dois períodos nos grupos sem LRA e com LRA adquirida. No grupo com LRA prévia o valor da creatinina de 48 horas foi significativamente menor quando comparado ao valor de 24 horas ($p < 0,001$).

Tabela 7 - Caracterização da função renal em relação ao fluxo urinário nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.

Período	LRA	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
24 horas	Sem	18	1,08	0,53	0,91	0,39	2,19	0,403 ⁽¹⁾
	Adquirida	28	0,89	0,60	0,80	0,06	2,67	
	Prévia	37	0,96	0,78	0,78	0,00	3,03	
48 horas	Sem	17	1,11	0,44	1,01	0,60	2,04	0,448 ⁽¹⁾
	Adquirida	25	1,00	0,54	0,85	0,28	2,39	
	Prévia	26	1,02	0,67	0,83	0,08	2,94	
LRA	Adquirida	26	0,64	0,44	0,58	0,05	1,55	
Diálise	Adquirida	7	0,69	0,60	0,84	0,05	1,47	0,231 ⁽²⁾
	Prévia	19	0,37	0,41	0,22	0,00	1,36	
Melhora ou 22° dia	Adquirida	19	1,18	0,59	1,08	0,37	2,60	0,461 ⁽²⁾
	Prévia	20	1,08	0,60	0,99	0,22	2,72	

Fluxo urinário em ml/kg/h.

(1) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(2) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Mann-Whitney

Através da tabela 7, observamos que os grupos não apresentaram diferença estatística em relação ao fluxo urinário nos períodos avaliados.

Tabela 8 - Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA de acordo com o critério fluxo urinário.

Grupo	Período	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Sem	24 h	17	1,12	0,53	0,39	2,19	0,91	0,981
	48 h	17	1,11	0,44	0,60	2,04	1,01	
Adquirida	24 h	25	0,95	0,59	0,18	2,67	0,83	0,914
	48 h	25	1,00	0,54	0,28	2,39	0,85	
Prévia	24 h	26	1,22	0,77	0,17	3,03	0,97	0,275
	48 h	26	1,02	0,67	0,08	2,94	0,83	

Fluxo urinário em ml/Kg/h.

(*) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Wilcoxon

A tabela 8 analisa os pacientes que apresentaram as medições de 24 e 48 horas. Observamos que não houve alteração significativa do fluxo urinário entre estes dois períodos nos três grupos avaliados.

Tabela 9 - Caracterização da função renal em relação ao NGAL nos grupos de LRA nos cinco períodos avaliados.

Período	LRA	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
24 horas	Sem	18	12,12	20,38	4,66	0,00	73,58	< 0,001 ⁽¹⁾
	Adquirida	28	22,98	25,17	13,38	0,00	108,10	
	Prévia	37	45,95	44,15	30,14	1,74	164,98	
48 horas	Sem	17	10,75	18,23	4,09	0,00	64,23	0,006 ⁽¹⁾
	Adquirida	25	20,69	20,04	14,79	0,00	77,30	
	Prévia	26	66,91	199,42	17,25	0,89	1035,70	
LRA	Adquirida	26	93,95	195,41	43,93	0,47	767,27	
Diálise	Adquirida	8	86,25	64,71	58,67	38,24	224,73	0,585 ⁽²⁾
	Prévia	19	100,18	82,71	92,04	15,01	395,04	
Melhora ou 22° dia	Adquirida	19	25,35	28,85	11,93	5,15	115,37	0,130 ⁽²⁾
	Prévia	21	36,88	30,16	26,66	0,99	101,10	

NGAL em ng/ml.

(1) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(2) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Mann-Whitney

Observamos pela tabela 9 que os grupos foram diferentes em relação ao NGAL nos períodos, 24 e 48 horas. Nestes dois períodos, o grupo sem LRA apresentou valor de NGAL significativamente menor que os outros dois grupos. Os grupos com LRA adquirida e prévia não diferiram entre si no NGAL de 24 horas, no de 48 horas, na diálise e na melhora. O grupo com LRA prévia não pôde ser comparado ao LRA adquirida no momento LRA, pois esse pacientes já foram admitidos na UTI com esse diagnóstico, e portanto não tiveram coleta de NGAL nesse momento.

Tabela 10 - Comparação dos períodos 24 e 48 horas nos grupos de LRA em relação ao NGAL.

Grupo	Período	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Sem	24 h	17	12,12	21,01	4,60	0,00	73,58	0,352
	48 h	17	10,75	18,23	4,09	0,00	64,23	
Adquirida	24 h	25	18,75	19,23	12,10	0,00	81,42	0,511
	48 h	25	20,69	20,04	14,79	0,00	77,30	
Prévia	24 h	26	34,74	42,04	22,17	1,74	164,98	0,809
	48 h	26	66,91	199,42	17,25	0,89	1035,70	

NGAL em ng/ml.

(*) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Wilcoxon

Na tabela 10, analisando os pacientes que apresentaram as medições de 24 e 48 horas nos três grupos avaliados, observamos que, entre estes dois períodos, não houve alteração significativa do NGAL.

Tabela 11 - Classificação AKIN de acordo com os grupos LRA adquirida e prévia.

AKIN	LRA		p*
	Adquirida (n=28)	Prévia (n=37)	
1	21 (75,0%)	12 (32,4%)	0,003
2	2 (7,1%)	11 (29,7%)	
3	5 (17,9%)	14 (37,8%)	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

Os pacientes com LRA foram classificados conforme o AKIN.

A tabela 11 apresenta a distribuição dos grupos LRA segundo o AKIN. Trinta e três (50,8%) dos pacientes com LRA apresentaram AKIN estágio 1, treze (20,0%) apresentaram AKIN estágio 2 e dezenove (29,2%) AKIN estágio 3. Cinquenta e um (78,5%) foram avaliados por meio do critério creatinina e quatorze (21,5%) através do critério diurese. Observamos que os grupos com LRA diferiram em relação ao AKIN. O grupo com LRA adquirida apresentou maior porcentagem de pacientes

com AKIN 1 (75%), enquanto o grupo com LRA prévia apresentou mais casos com AKIN 3 (37,8%).

Figura 3 - Comparação da classificação AKIN e a ocorrência de óbito.

Pela figura 3, notamos que os pacientes com AKIN estágio 1 e AKIN estágio 2 não apresentaram diferença significativa entre si ($p=0,150$) e diferiram do grupo AKIN estágio 3 ($p=0,007$), em relação à ocorrência de óbito. O grupo com AKIN 3 apresentou maior porcentagem de óbitos quando comparado às outras duas classificações AKIN.

Tabela 12 - Associação do NGAL e graduação da LRA, segundo AKIN.

AKIN	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
1	19	69,19	162,93	19,46	0,47	733,28	0,047
3	5	68,87	26,04	60,53	45,97	108,10	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Na tabela 12 a estratificação da LRA segundo AKIN diferiu em relação ao NGAL. O grupo com AKIN estágio 1 apresentou valor mediano significativamente menor de NGAL do que o grupo com AKIN estágio 3 .

Tabela 13 - Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 e 48 horas no grupo sem LRA.

	Período			
	24 horas		48 horas	
	F.Urinário	Creatinina	F.Urinário	Creatinina
r	-0,290	-0,008	0,087	-0,072
p	0,243	0,974	0,740	0,784

Na tabela 13, observamos que não houve associação significativa entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 e 48 horas no grupo sem LRA.

Tabela 14 - Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos: 24 horas, 48 horas, na LRA, na diálise e na melhora no grupo LRA adquirida.

Período		F.Urinário	Creatinina
24 horas	r	-0,601	0,150
	p	0,001	0,446
48 horas	r	-0,215	0,284
	p	0,301	0,170
LRA	r	-0,091	0,579
	p	0,657	0,002
Diálise	r	-0,179	-0,071
	p	0,702	0,879
Melhora Ou 22º dia	r	-0,059	0,361
	p	0,811	0,129

Para o grupo com LRA adquirida observamos na tabela 14 que houve associação negativa e significativa entre NGAL e fluxo urinário no período 24 horas, assim, quanto maior o fluxo urinário, menor o valor do NGAL. No período LRA, houve correlação positiva e significativa entre NGAL e creatinina, assim, quanto maior o valor da creatinina, maior o valor do NGAL.

Tabela 15 - Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre NGAL e creatinina e NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 horas, 48 horas, na LRA, na diálise e na melhora, para o grupo com LRA prévia.

Período		F.Urinário	Creatinina
24 horas	r	-0,501	0,660
	p	0,002	< 0,001
48 horas	r	-0,376	0,578
	p	0,058	0,002
Diálise	r	-0,505	0,067
	p	0,027	0,786
Melhora Ou 22° dia	r	-0,665	0,612
	p	0,001	0,003

Para o grupo com LRA prévia observamos pela tabela 15 que houve correlação negativa e significativa entre NGAL e fluxo urinário nos períodos 24 horas, na diálise e na melhora, assim, quanto maior o fluxo urinário, menor foi o valor do NGAL. Nos períodos 24 horas, 48 horas e melhora, houve correlação positiva e significativa entre NGAL e creatinina, assim, quanto maior o valor da creatinina, maior foi o valor do NGAL.

Tabela 16 - Associação do NGAL e sepse nos pacientes com LRA nos períodos avaliados.

Período	Sepse	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
24 horas	Não	36	26,92	35,94	15,80	0,00	164,98	0,013
	Sim	29	47,39	39,51	37,08	0,00	132,43	
48 horas	Não	33	52,20	177,52	16,46	0,19	1036,00	1,000
	Sim	18	29,68	31,37	13,22	0,00	95,41	
Na LRA	Não	14	78,43	189,90	18,02	0,47	733,28	0,085
	Sim	12	112,07	208,58	52,62	11,64	767,27	
Diálise	Não	8	77,39	48,26	63,22	15,01	145,61	0,577
	Sim	19	103,91	89,04	82,15	22,25	395,04	
Melhora ou 22° dia	Não	25	30,83	28,31	16,94	0,99	101,10	0,823
	Sim	15	32,35	33,00	17,12	5,15	115,37	

NGAL em ng/ml.

(*) nível descritivo de probabilidade do não-paramétrico de Mann-Whitney

Na tabela 16, apresentamos a comparação dos pacientes com LRA em relação à presença ou ausência de sepse de acordo com NGAL. Nos pacientes com LRA e sepse, o NGAL se apresentou significativamente maior do que nos pacientes sem sepse, apenas no período de 24 horas.

Tabela 17 - Valores dos coeficientes de correlação de Spearman do tempo de internação e NGAL, segundo os grupos de LRA.

Grupo		NGAL				
		24 horas	48 horas	LRA	Diálise	Na Melhora ou 22° dia
Sem LRA	r	0,504	0,399			
	p	0,033	0,113			
LRA Adquirida	r	-0,315	-0,470	0,044	-0,119	-0,039
	p	0,102	0,018	0,832	0,779	0,875
LRA Prévia	r	-0,220	-0,223	,	0,156	0,146
	p	0,190	0,273	,	0,523	0,527

Observamos pela tabela 17 que houve correlação positiva e significativa entre o tempo de internação e o NGAL de 24 horas no grupo sem LRA, assim, quanto maior o NGAL, maior o tempo de internação. No grupo com LRA adquirida, houve correlação negativa e significativa entre o tempo de internação e o NGAL de 48 horas, assim, quanto maior o NGAL, menor o tempo de internação.

Tabela 18 - Desfecho dos pacientes acometidos por LRA.

Desfecho	n	%
Recuperação da fç renal	26	40
Recuperação incompleta fç renal	6	9,2
Diálise	2	3,1
Óbito	31	47,7

Na tabela 18, destacamos que 40% dos pacientes acometidos por LRA tiveram recuperação completa da função renal e 47,7% evoluíram à óbito.

As tabelas 19 e 20 descrevem as variáveis clínicas e laboratoriais associadas à necessidade de diálise em pacientes com diagnóstico de LRA.

Tabela 19 - Análise univariada das variáveis clínicas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas à necessidade de diálise.

Variável	Hemodiálise		p
	Não (n=57)	Sim (n=26)	
Idade	60,00 ± 13,99	62,54 ± 10,79	0,415 ⁽¹⁾
Sexo Masc.	30 (52,6%)	18 (69,2%)	0,156 ⁽²⁾
Raça Branca	43 (75,4%)	18 (69,2%)	0,744 ⁽³⁾
Raça Negra	6 (10,5%)	4 (15,4%)	
Raça Parda	8 (14,0%)	4 (15,4%)	
HAS	40 (70,2%)	20 (76,9%)	0,524 ⁽²⁾
Chagas	8 (14,0%)	6 (23,1%)	0,351 ⁽³⁾
DM	18 (31,6%)	10 (38,6%)	0,538 ⁽²⁾
ICC	30 (52,6%)	16 (61,5%)	0,449 ⁽²⁾
Creatinina	1,18 ± 0,29	1,49 ± 0,50	0,003 ⁽¹⁾
FE	0,42 ± 0,17	0,36 ± 0,16	0,185 ⁽¹⁾
Uso de DVA	45 (79,0%)	25 (96,2%)	0,054 ⁽³⁾
LRA Adquirida	21 (36,8%)	7 (26,9%)	< 0,001 ⁽²⁾
LRA Prévia	18 (31,6%)	19 (73,1%)	
Sepse	10 (17,5%)	19 (73,1%)	< 0,001 ⁽²⁾
Síndrome cardiorenal	24 (42,1%)	12 (46,2%)	0,730 ⁽²⁾
SOFA	4,28 ± 3,37	8,27 ± 4,29	< 0,001 ⁽⁴⁾
VM	17 (29,8%)	21 (80,8%)	< 0,001 ⁽²⁾
BIA	5 (8,8%)	5 (19,2%)	0,274 ⁽³⁾

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; FE: fração de ejeção; DVA: drogas vasoativas; VM: ventilação mecânica; BIA: balão intra-aórtico.

(1) nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(4) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 20 - Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais nas primeiras 24 horas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas à necessidade de diálise.

Variável	Hemodiálise		p
	Não (n=57)	Sim (n=26)	
F. Urinário	1,11 ± 0,66	0,64 ± 0,59	< 0,001 ⁽²⁾
Creatinina	1,88 ± 1,48	3,47 ± 1,78	< 0,001 ⁽²⁾
NGAL	23,85 ± 34,06	46,24 ± 38,41	< 0,001 ⁽²⁾
BH	57,26 ± 1236,64	664,85 ± 1409,16	0,050 ⁽²⁾
FC	86,37 ± 18,40	87,69 ± 17,75	0,759 ⁽¹⁾
PAM	78,33 ± 10,17	75,00 ± 14,29	0,291 ⁽¹⁾
Temperatura	35,98 ± 0,58	36,12 ± 1,09	0,542 ⁽¹⁾
Hb	12,39 ± 2,30	11,70 ± 2,27	0,206 ⁽¹⁾
Ht	37,91 ± 6,64	35,88 ± 6,47	0,198 ⁽¹⁾
Leucócitos	9496,67 ± 3403,17	11651,54 ± 6030,20	0,098 ⁽¹⁾
Glicemia	126,46 ± 42,99	154,58 ± 55,91	0,014 ⁽¹⁾
Uréia	78,09 ± 51,20	155,50 ± 75,19	<0,001 ⁽¹⁾
Sódio	137,44 ± 4,57	132,19 ± 5,87	<0,001 ⁽¹⁾
Potássio	4,20 ± 0,66	4,52 ± 0,74	0,054 ⁽¹⁾
Bilirrubina	1,25 ± 1,50	1,71 ± 1,27	0,182 ⁽²⁾
Ph	7,37 ± 0,07	7,36 ± 0,07	0,429 ⁽¹⁾
BIC	24,01 ± 5,49	26,07 ± 22,57	0,652 ⁽¹⁾

BH: balanço hídrico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Bic: bicarbonato.

(1) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Por meio da análises univariada das tabelas 19 e 20, observamos que nível sérico de creatinina basal mais elevado; pacientes com diagnóstico de LRA na admissão da UTI; presença de sepse; maior pontuação no escore SOFA; necessidade de VM; redução do fluxo urinário; níveis mais elevados de uNGAL, glicemia, uréia e creatinina séricas; e distúrbios do sódio foram associados à necessidade de diálise. No entanto, após análise multivariada, constatamos que somente a presença de sepse, distúrbios do sódio e fluxo urinário foram preditoras da necessidade de diálise para essa amostra.

As tabelas 21 e 22 descrevem as variáveis clínicas e laboratoriais associadas ao óbito em pacientes com diagnóstico de LRA.

Tabela 21 - Análise univariada das variáveis clínicas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito		p
	Não (n=51)	Sim (n=32)	
Idade	61,69 ± 12,21	59,38 ± 14,41	0,436 ⁽¹⁾
Sexo Masc.	27 (52,9%)	21 (65,6%)	0,255 ⁽²⁾
Raça Branca	39 (76,5%)	22 (68,8%)	0,353 ⁽³⁾
Raça Negra	4 (7,8%)	6 (18,8%)	
Raça Parda	8 (15,7%)	4 (12,5%)	
HAS	38 (74,5%)	22 (68,8%)	0,568 ⁽²⁾
Chagas	5 (9,8%)	9 (28,1%)	0,030 ⁽²⁾
DM	17 (33,3%)	11 (34,4%)	0,922 ⁽²⁾
ICC	25 (51,0%)	11 (34,4%)	0,139 ⁽²⁾
Creatinina	1,28 ± 0,48	1,28 ± 0,40	0,970 ⁽¹⁾
FE	0,44 ± 0,17	0,34 ± 0,16	0,010 ⁽¹⁾
Uso de DVA	39 (76,5%)	31 (96,9%)	0,013 ⁽²⁾
Sem	17 (33,3%)	1 (3,1%)	< 0,001 ⁽²⁾
LRA Adquirida	19 (37,3%)	9 (28,1%)	
Prévia	15 (29,4%)	22 (68,8%)	
Sepse	11 (21,6%)	18 (56,3%)	< 0,001 ⁽²⁾
Síndrome Cardiorrenal	21 (41,2%)	15 (46,9%)	0,610 ⁽²⁾
SOFA	3,84 ± 2,66	8,22 ± 4,58	< 0,001 ⁽⁴⁾
VM	15 (29,4%)	23 (71,9%)	< 0,001 ⁽²⁾
BIA	1 (2,0%)	9 (28,1%)	< 0,001 ⁽³⁾
TSR	5 (9,8%)	21 (65,6%)	< 0,001 ⁽²⁾

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; FE: fração de ejeção; DVA: drogas vasoativas; VM: ventilação mecânica; BIA: balão intra-aórtico; TSR: terapia de substituição renal.

(1) nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(4) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 22 - Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais nas primeiras 24 horas em pacientes com diagnóstico de LRA, relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito		p
	Não (n=51)	Sim (n=32)	
F. Urinário	1,15 ± 0,63	0,67 ± 0,64	< 0,001 ⁽²⁾
Creatinina	2,06 ± 1,68	2,88 ± 1,74	0,019 ⁽²⁾
NGAL	22,97 ± 33,45	43,44 ± 38,78	0,001 ⁽²⁾
BH	-218,80 ± 1066,16	990,91 ± 1347,21	< 0,001 ⁽²⁾
FC	83,47 ± 17,20	92,06 ± 18,53	0,035 ⁽¹⁾
PAM	80,14 ± 10,26	72,75 ± 12,39	0,004 ⁽¹⁾
Temperatura	35,93 ± 0,65	36,18 ± 0,93	0,184 ⁽¹⁾

BH: balanço hídrico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

(1) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Por meio da análise univariada das tabelas 21 e 22, observamos que a presença de doença de Chagas, LRA e sepse; a baixa FE; o uso de DVA, VM e BIA; maior pontuação no escore SOFA; necessidade de TSR; redução do fluxo urinário; elevações da creatinina e NGAL; BH positivo; alterações da FC e hipotensão foram fatores associados ao óbito.

Com base nestas variáveis construímos o modelo de regressão logístico multivariada e aplicamos o processo de seleção de variáveis “stepwise”. Com este procedimento obtivemos as variáveis preditoras de óbito.

Para esta amostra, somente as variáveis: BIA (p=0,013), necessidade de TSR (p< 0,001) e BH positivo (p< 0,001) se mostraram preditoras de óbito.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Lesão renal aguda é uma síndrome complexa que ocorre em uma ampla variedade de situações, com manifestações clínicas desde mínimas elevações da creatinina até a falência renal anúrica. Há ainda um número significativo de barreiras para o desenvolvimento de diagnóstico mais precoce e tratamento efetivo para LRA ⁽²⁸⁾. O acesso a condições diagnósticas e avaliações evolutivas dessa síndrome talvez possa estratificar melhor o risco, o que se traduzirá em melhores resultados no prognóstico clínico e inovações nas terapias de suporte ⁽²⁹⁾. A detecção precoce de pacientes com alto risco de LRA pode permitir a aplicação de intervenções renoprotetoras o mais cedo possível. No tempo em que a disfunção renal é detectada, utilizando-se o nível de creatinina sérica, uma substancial porção da função renal pode já ter sido perdida sendo que intervenções podem não ser mais possíveis para corrigi-la ⁽¹⁹⁾. Dessa forma, a utilização de biomarcadores mais sensíveis e específicos de LRA, ao invés da creatinina, é de extrema necessidade.

O NGAL é um dos mais pesquisados entre os novos biomarcadores e o que tem se mostrado como um dos mais promissores na detecção precoce de LRA após nefrotoxicidade, isquemia ou insulto por sepse ^(15,16, 18,30,31,32,33). Porém numa população não selecionada de pacientes críticos, essa associação ainda permanece inconclusiva. Assim, esse estudo visa avaliar a eficácia do NGAL em prever o desenvolvimento de LRA em uma população não selecionada de pacientes críticos, em comparação com outros marcadores usuais como a creatinina e o fluxo urinário.

A amostra foi constituída com predomínio do sexo masculino e da raça branca, sabe-se que doenças cardiovasculares e renais são mais comuns no sexo masculino, apesar de estudos mostrarem algumas mudanças nesse panorama ^(34,35,36) em virtude de mudanças sociais que determinam maior inserção da mulher no mercado de trabalho.

Nesse estudo, os pacientes apresentam idade média de 60 anos, sendo que 31% tem idade acima dos 65 anos. Nos últimos anos, a mudança no perfil demográfico

da LRA mostra que os pacientes mais idosos correspondem a grande parte desse grupo, com múltiplas comorbidades e um número maior de falências de órgãos junto com a LRA ⁽¹³⁾. O avanço tecnológico na assistência à saúde associado a intervenções na atenção básica, ainda que restritas a algumas regiões do Brasil, contribuem para o envelhecimento da população o que se relaciona também com a mudança etiológica da LRA. Mudanças estruturais e funcionais do rim, associadas a doenças crônicas, tornam os idosos mais suscetíveis à lesão renal, por apresentarem menor reserva renal e redução da taxa de filtração glomerular, entre outros ⁽³⁴⁾.

As principais comorbidades nesse estudo são a HAS, ICC, DM e doença de Chagas. Isso corrobora dados anteriores que demonstram que a idade avançada (acima de 65 anos), a doença arterial coronariana, a falência cardiovascular, a doença renal preexistente, o DM e a HAS têm se destacado como fatores de risco para LRA ^(29,34,35,36,37,38). O comprometimento da função renal em pacientes com ICC é freqüente. A persistência de um contexto de hipoperfusão renal em decorrência da redução de volume circulante efetivo nesses pacientes predispõe a situações de falência como a LRA.

Entre as causas de LRA identificadas na amostra se destacam a sepse e a síndrome cardiorrenal. A piora da função renal associada à falência cardíaca aguda ocorre entre 11 a 40% e é definida como fator de risco independente para morbimortalidade ^(29,37), além de estar associada a maior tempo de internação hospitalar e pior prognóstico ⁽³⁹⁾. A incidência de sepse tem sido consistentemente demonstrada como fator-chave para o desenvolvimento de LRA, contribuindo com 30 a 50% dos casos e está associada a taxas de mortalidade em torno de 70% contra 45% entre pacientes com LRA isolada; a sobrevivência dos pacientes sépticos acometidos por LRA na UTI tende a ser menor quando comparada aos pacientes que apresentam LRA por outras causas ^(24,40,41). Há que ressaltar ainda que a sepse é causa de LRA por dois grandes fatores: hipoperfusão renal pela resposta inflamatória vasodilatadora e uso de medicamentos nefrotóxicos. Essa associação desfavorável contribui para a redução da taxa de filtração glomerular precipitando a disfunção súbita.

No ambiente hospitalar, a LRA é uma importante complicação quando associada ao número e gravidade das comorbidades, sendo que 5 a 20% dos pacientes

em UTI apresentam pelo menos um episódio de LRA associado à insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas ⁽⁴²⁾. Nesse contexto, a utilização de escalas para avaliação do estado de gravidade também tem se destacado, ressaltando o Physiology and Chronic Health Evaluation score (APACHE II) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Estudos diversos utilizaram ambas as escalas e encontraram escores maiores para pacientes com LRA em relação aos pacientes sem essa complicação ⁽²⁰⁾.

Nesse estudo, o escore de gravidade selecionado foi o SOFA, que apresentou valores diferentes entre os grupos. Pacientes com LRA prévia, demonstram escores maiores do que nos com LRA adquirida, que, por sua vez, apresentam escores maiores do que os pacientes sem LRA. Tanto a média quanto valores mais altos do SOFA são preditores de prognóstico sombrio. Independente do escore inicial, já foi demonstrado que um aumento no escore SOFA nas primeiras 48 horas na UTI pressupõe uma taxa de mortalidade de pelo menos 50% ⁽²⁵⁾.

À LRA se tem associado piores prognósticos, aumento da mortalidade, período mais longo de permanência no hospital e maior necessidade de cuidados pós – internação ^(2,5,7,20,34,38). Nesse estudo pacientes com LRA demonstram maior tempo de internação hospitalar e na UTI, maior mortalidade, uso mais frequente de drogas vasoativas e de ventilação mecânica quando comparados aos pacientes sem LRA. Esses dados indicam a maior necessidade de suporte clínico geral e um maior custo gerado por esses pacientes.

Foi realizado ainda comparação entre pacientes dos três grupos (LRA adquirida, LRA prévia e sem LRA) em relação à creatinina, ao fluxo urinário e ao NGAL nos cinco momentos analisados, para avaliar o valor preditivo desses biomarcadores no desenvolvimento da LRA em pacientes críticos.

Os resultados mostram que pacientes com níveis de creatinina sérica basais mais elevados demonstram maior risco de desenvolvimento de LRA, visto pelos pacientes que apresentam LRA na admissão da UTI, os quais demonstram valores significativamente maiores de creatinina de base em relação ao grupo sem LRA. Esses dados reproduzem afirmações anteriores ^(19,43).

Foi observado que o grupo que não desenvolve LRA durante a internação na UTI apresenta valor médio de NGAL significativamente menor nos períodos 24 e 48 horas, quando comparado aos grupos LRA adquirida e prévia, considerando que, no mesmo período de avaliação, não se constata elevação no nível sérico de creatinina no grupo com LRA adquirida; esse fato sugere que o NGAL é capaz de detectar mais precocemente a LRA do que a creatinina sérica, 48 horas antes. Por outro lado, esses grupos não apresentam diferença nos níveis de NGAL, entre as coletas de 24 e 48 horas, nem nos momentos de indicação de diálise nem na manifestação de melhora e no 22º dia (para aqueles que não apresentaram melhora da função renal). Assim, o NGAL confirma maior impacto clínico quando mensurado precocemente.

Dados recentes de estudo multicêntrico sugerem que uNGAL tem se mostrado eficiente na previsão de LRA antes que um aumento na creatinina se torne aparente e ainda é capaz de indicar os pacientes que terão LRA persistente ⁽⁴⁴⁾. Foi demonstrado que pacientes que apresentam LRA na admissão da UTI e durante a primeira semana manifestam valores de NGAL mais elevados que os pacientes que não desenvolvem LRA, seguido por aqueles que demonstram LRA na admissão, mas depois recuperam a função na primeira semana e também dos que não exibem LRA na admissão, mas desenvolvem na primeira semana ⁽¹⁹⁾.

Quando se associa níveis de NGAL com níveis de creatinina sérica em alguns períodos avaliados, os pacientes que não desenvolvem LRA, não apresentam associação significativa entre creatinina e níveis de NGAL; já os pacientes dos grupos LRA adquirida e prévia apresentam correlação positiva significativa entre NGAL e creatinina. Assim, quanto maior o valor da creatinina, maior o valor do NGAL, demonstrando que o poder preditivo do NGAL aumenta com a gravidade e duração da LRA ^(45,46).

No que diz respeito ao fluxo urinário, não há alteração significativa do seu volume entre os períodos, nos três grupos avaliados. No entanto, ao associarmos níveis de NGAL e fluxo urinário, os pacientes dos grupos LRA apresentam correlação negativa significativa entre NGAL e fluxo urinário em alguns dos períodos analisados. Assim, quanto maior o fluxo urinário, menor o valor do NGAL. Resultado semelhante foi encontrado em estudo que demonstrou que pacientes com função renal residual

tinham NGAL sérico mais baixo do que em pacientes anúricos⁽⁴⁷⁾. Isso confirma que o fluxo urinário pode ser um sensível indicador de mudanças na hemodinâmica renal; a oligúria fornece um sinal de alerta precoce para disfunção renal iminente, além de ser um marcador válido de função renal e um critério para diagnóstico e estadiamento da LRA⁽⁴⁸⁾. Contudo, está demonstrado também que alguns pacientes recebem a classificação AKIN, mas apresentam valores de NGAL mais baixo. Esse fato remete a possibilidade de que eles apresentem azotemia pré-renal, e a rápida administração de volume e/ou de drogas vasoativas pode levar à melhora da perfusão renal, com melhora da diurese, evitando lesões maiores, como lesão renal tubular e consequente elevação do NGAL. Outra possibilidade é que talvez esses pacientes estejam em recuperação da função renal e a concentração do NGAL, em geral, rapidamente diminui com a atenuação da lesão renal⁽⁴⁵⁾.

O valor preditivo do NGAL para LRA parece ter uma grande variabilidade. A escolha da definição de LRA pode, pelo menos em parte, ser a responsável por essa diversificação⁽⁴⁶⁾. Uma uniformidade na definição otimizaria a comparabilidade dos ensaios clínicos na LRA. Um importante avanço na definição da LRA foi a proposta do AKIN em classificar a LRA em três estágios baseados em gravidade. Essa nova graduação preenche a lacuna conceitual entre elevações discretas e mais acentuadas da creatinina⁽²⁸⁾. No presente estudo, o critério AKIN é utilizado para estratificar os pacientes com LRA. Assim, nesse estudo os pacientes com LRA adquirida recebem, em sua maioria, a classificação AKIN 1 e os pacientes com LRA prévia são mais frequentemente classificados como AKIN 3, com consequente maior necessidade de diálise, maior mortalidade, além de maiores valores medianos de NGAL do que os classificados como AKIN 1. Esse fato confirma o poder discriminatório do NGAL, conforme aumento do grau da lesão pela classificação AKIN^(46,49).

A amostra do estudo apresenta ainda correlação dos níveis de NGAL com presença de sepse e tempo de internação hospitalar. O NGAL colhido nas primeiras 24 horas de admissão na UTI nos pacientes com LRA e sepse, apresenta-se significativamente maior do que nos pacientes sem sepse, o que corrobora publicações anteriores^(20,50,51).

Constata-se ainda, pelos resultados do estudo, que pacientes com elevação de NGAL apresentam internações mais prolongadas, inclusive nos pacientes que não preenchem o critério de LRA baseado na creatinina ⁽⁴⁵⁾. O mesmo é observado na amostra desse estudo para os pacientes sem o diagnóstico de LRA e níveis de NGAL mais elevados na admissão, os quais são correlacionados com maior tempo de internação. Isso pressupõe que aumentos precoces, porém discretos, do NGAL podem indicar LRA discreta ou estresse renal que não será detectado por um imediato aumento na creatinina. Como consequência, pacientes com níveis de NGAL aumentados e uma elevação na creatinina de menos de 50% não serão classificados como tendo LRA, embora a lesão ou estresse tubular já possam estar presentes ⁽⁴⁶⁾. Isso confirma que na ausência das mudanças diagnósticas da creatinina, o NGAL pode detectar uma provável LRA subclínica que aumenta o risco de resultados adversos ⁽⁴⁵⁾. O contrário é observado nos pacientes com LRA e níveis de NGAL elevados em 48 horas da admissão, os quais são correlacionados com menor tempo de internação. Uma maior tendência de mortalidade nos pacientes com LRA e níveis elevados de NGAL coincide com menor tempo de internação destes.

A recuperação da função renal após um episódio de LRA normalmente é promissora, mas depende da severidade do insulto isquêmico, da ocorrência ou não de novos episódios isquêmicos, da continuidade da terapia com drogas nefrotóxicas e se o paciente está ou não oligúrico ^(36,42,52). Em pacientes críticos, tem sido demonstrado graus variáveis de recuperação da função renal e pouco mais de 5 a 10% dos casos tem evoluído para falência renal crônica ^(53,54). Afirmações essas condizentes com o encontrado no presente estudo.

Nesse sentido, a análise univariada mostra que o nível sérico de creatinina basal mais elevado, pacientes com diagnóstico de LRA na admissão da UTI, presença de sepse, maior pontuação no escore SOFA, necessidade de VM, redução do fluxo urinário, níveis mais elevados de uNGAL, glicemia, uréia e creatinina séricas e distúrbios do sódio são associados à necessidade de diálise. Esses fatores confirmam a predisposição para o desenvolvimento de LRA e inferem presença de disfunção de múltiplos órgãos, além de maior gravidade do paciente, que se traduzem em pior prognóstico e possível necessidade de realização de diálise.

São fatores clássicos associados ao óbito nos pacientes com LRA a idade, os escores prognósticos na admissão, a sepse e a necessidade de diálise ^(42,36 55). Assim como tem sido descrito que níveis elevados de NGAL são capazes de prever mortalidade e necessidade de diálise ^(15,20,21,49,56,57,58). A porcentagem de óbitos na amostra nos pacientes com LRA é semelhante aos dados encontrados na literatura atual ⁽⁴²⁾. A mortalidade na LRA varia de acordo com a gravidade do paciente e o local de internação, sendo mais elevada na UTI em razão de fatores clínicos desfavoráveis como hipotensão, icterícia, coma, sedação e oligúria ^(42,55,59,60,61). Com relação à mortalidade em diálise, estudos mostraram mortalidade de 63,8% em pacientes submetidos à TSR, soma essa muito superior à encontrada nos pacientes que permanecem apenas em tratamento conservador (23,5%). Esse dado coincide com o encontrado no presente estudo, o qual confirma que pacientes que necessitam de TSR apresentam taxa de mortalidade semelhante ⁽⁶²⁾. Nesse estudo, observa-se que os fatores associados ao óbito são a presença de doença de Chagas, LRA e sepse; baixa FE; uso de DVA, VM e BIA; maior pontuação no escore SOFA; necessidade de diálise; redução do fluxo urinário; elevações da creatinina e NGAL; BH positivo; alterações da FC e hipotensão. No entanto, somente a presença de BIA, a necessidade de diálise e BH positivo são capazes de prever o óbito para esta amostra. Assim como, somente a presença de sepse, distúrbios do sódio e fluxo urinário se mostram preditores da necessidade de diálise. Níveis elevados de NGAL não se confirmam como preditores de mortalidade e necessidade de diálise.

Em síntese, o NGAL preenche muitas características para um ideal biomarcador de LRA, os resultados obtidos reafirmam o seu desempenho discriminatório e preditor de LRA, principalmente quando mensurado na admissão da UTI, além de aumentar sua acurácia conforme aumento do grau da lesão ⁽⁴⁶⁾.

Assim, valorizando o desempenho do NGAL na evolução do paciente durante a LRA na sepse e na permanência hospitalar, o estudo reforça a sua aplicação na clínica como marcador não só de disfunção renal, mas também de prognóstico de gravidade do paciente crítico.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- A amostra do estudo se constitui predominantemente por pacientes do sexo masculino, raça branca, idade média de 60 anos e as principais comorbidades são HAS, DM e ICC.
- O diagnóstico da LRA é baseado na classificação AKIN. Pacientes do estudo se apresentam predominantemente no estadiamento AKIN 1 , seguido das classificações AKIN 3 e 2.
- Os fatores de risco para LRA são níveis mais elevados de creatinina de base, DM, ICC e sepse.
- Níveis de NGAL colhidos nas primeiras 24 horas de admissão do paciente na UTI são capazes de prever o desenvolvimento da LRA, antes da creatinina.
- A habilidade discriminatória do NGAL aumenta de acordo com a gravidade da LRA demonstrada pelo AKIN.
- Dos pacientes com LRA, 40% recuperam a função renal, 9,2% manifestam recuperação incompleta da função, 3,1% necessitam de diálise na alta hospitalar e 47,7% evoluem à óbito.
- Níveis elevados de NGAL são associados ao óbito, mas não são capazes de prever mortalidade e necessidade de diálise.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daher EF, Marques CN, Lima RS, Silva Júnior GB, Barbosa AS, Barbosa ES et al. Acute Kidney Injury in an infections disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:128-33.
2. Bonventre JV, Vaidya VS, Ferguson MA. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*. 2008;245:182-93.
3. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, editoras. *Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol Basel*: Ed. Karger; 2007. p.203-12.
4. Kwon O, Molitoris BA, Pescovitz M, Kelly KJ. Urinary Actin, Interleukin-6, and Interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(5): 1074-87.
5. Hoste EAJ, Kellum AJ. Incidence, classification, and outcomes of acute Kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, editoras. *Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol Basel*: Ed. Karger; 2007 . p.32-8.
6. Costa MC, Cuvello Neto AL, Yu L. Métodos hemodialíticos contínuos para tratamento da insuficiência renal aguda. In: Riella CR, editoras. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2003. p.908-18.
7. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest*. 2007;131:300-8.
8. Zatz R, Helou CMB, Seguro AC, Burdmann E, Yu. Insuficiência Renal Aguda. In: Zatz R. editoras. *Fisiopatologia renal aguda*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002 .p. 261-82.

9. Hoste EAJ, Kellum JA. Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:133-43.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
11. Costa JAC, Vieira Neto OM, Moisés Neto M. Insuficiência renal aguda. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2003;36:307-24.
12. Lameiri N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Dec;10(6):468-75.
13. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1257-63.
14. Han WK, Bonventre J V. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(6):476-82.
15. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007;11(6):R127.
16. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury—where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):762-4.
17. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL18 are predictive biomarkers for delayed graft function following Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1639-45.

18. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2089-95.
19. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. 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(1):176.e1-6.
20. Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for Acute Kidney Injury in Adult Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):907-14.
21. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
22. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: A world practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1563-70.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.
24. Chou YH, Huang TM, Wu VC, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care.* 2011;15(3):R134.

25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al . The SOFA (Sepsis –related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis – Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22 (7):707-10.
26. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd ed. Boston: PWS Publishers;1986.
27. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, Inc.1989.
28. Endre ZH. Acute Kidney Injury: Definitions and New Paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(3):213-21.
29. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Ann Coll Cardiol .* 2004;44(8):1587- 92.
30. Ronco C. NGAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care.* 2007;11(6):173.
31. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):425-33.
32. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1297-303.
33. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(1):141-50.

34. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Ronco C, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU : a critical care nephrology Italian collaborative effort (Nefroint). *Minerva Anesthesiol* 2011;77:1-2.
35. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT..Renal Dysfunction after Myocardial Revascularization: Risk Factors, Adverse Outcomes, and Hospital Resource Utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):194-203.
36. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M et al. Prognosis for long- term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population- based study. *Crit Care.* 2005;9(6):R700-9.
37. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(11): 917-24.
38. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of Acute Renal Failure in hospitalized patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):43-51.
39. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenço P, Teles MJ, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):476-81.
40. Parmar A, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* .2009;10(12):1169-78.
41. Edelstein CL, Schier RW. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. In: Schier RW, editor. *Diseases of the Kidney and urinary tract.* 7^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001. p.1041-69.

42. Bucuvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):158-63.
43. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6.
44. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(4):R84.
45. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin positive subclinical acute kidney injury. A multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752-61.
46. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3349-54.
47. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(6):464-9.
48. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011;80(7):760-7.
49. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Ronco C et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):444-51.

50. Kämpers P, Hafer C, Lukasz A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, et al. Serum Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2010;14(1):R9.
51. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):452-61.
52. Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ. Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med*. 1991;19(1):8-11.
53. Druml W. Long term prognosis of patients with renal failure: Is intensive care worth it? *Intensive Care Med*. 2005;31:1145-47.
54. Basile C. The long-term prognosis of acute kidney injury: acute renal failure as a cause of chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2008;21:657-62.
55. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):915-21.
56. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37(2):553-60.
57. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665-73.

58. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010;56(1):52-9.e1.
59. Barton IK, Hilton PJ, Taub NA, Warburton FG, Swan AV, Dwight J, et al. Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome. *Q J Med.* 1993;86(2):81-90.
60. Chew SL, Lins RL, Daelemans R, Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(2):101-7.
61. Liaño F, Pascual J .Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol.* 1998;18(5):541-50.
62. Balbi AL, Gabriela DP, Barsante RC, Caramori JT, Martin LC, Barretti P. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(6):318-22.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 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 : a evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva e o “NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN” (NGAL) .

Pesquisadora: Dra Maria de Fátima Fernandes Vattimo

Cargo/Função:. Professora Associada- EEUSP

Inscrição Conselho Regional de Enfermagem – SP- 46248

Pesquisadora: Gabriela Fulan e Silva

Cargo/Função:. – Mestranda da EEUSP

Inscrição Conselho Regional de Enfermagem – SP- 86177

Unidade do HCFMUSP: Instituto do Coração

2. Avaliação do risco da pesquisa: risco mínimo ☐ risco médio ☐
 risco baixo ☐ risco maior ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. Duração da pesquisa: 12 meses para os participantes

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

O(a) senhor(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a eficácia de um exame de urina, que pode detectar problemas de funcionamento do rim. Para isso será necessário coletar sua urina no primeiro e no segundo dias de internação na UTI, no dia que for diagnosticado algum problema de funcionamento dos rins e após vinte e dois dias em que foi feito este diagnóstico. Caso o senhor(a) necessite de diálise, também será colhida uma amostra no primeiro dia da realização da diálise.

A urina será coletada em um frasco e encaminhada para análise. Serão utilizados também nesse período resultados de exames de sangue, que já são rotineiramente colhidos, ou seja, serão utilizadas as mesmas amostras coletadas durante seu tratamento no Hospital. Nenhuma amostra de sangue será coletada somente para a utilização da pesquisa.

Nesse momento a pesquisa não oferece nenhum benefício para o senhor(a), pois nenhum tratamento será instituído com o resultado desse exame. Os resultados obtidos ao final do estudo poderão ajudar na compreensão dos fatores ligados à recuperação da função dos rins após uma doença renal.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador da pesquisa é a Profa Dra Maria de Fátima Fernandes Vattimo, que pode ser encontrada no endereço: Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 telefone – 11-30618837. Você também pode consultar a pesquisadora executante (aquela que realizará a coleta de dados), a enfermeira Gabriela Fulan e Silva que fica no endereço Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 (4^o andar bloco I) no telefone 11-3069 5107.

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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e poderá deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

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

O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter recebido informações suficientes pelo o que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo A Evolução da Lesão Renal Aguda em Pacientes de Terapia Intensiva e o “ Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)”.

Eu discuti com a enfermeira Gabriela Fulan e Silva sobre a minha decisão em participar nesse 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 da testemunha _____ Data ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)

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

Apêndice 2

Instrumento de Coleta de Dados

1. Identificação:

Nome: RG:
Idade: Sexo: ☐ masculino ☐ feminino
Raça: Peso:
Data da internação hospitalar:
Data da admissão na UTI:
Data do diagnóstico de LRA:
Data do chamado do nefrologista:
Data da primeira diálise:

2. Desfecho do paciente:

- ☐ alta da nefrologia
- ☐ alta da UTI
- ☐ óbito
- ☐ alta hospitalar

3. Antecedentes:

Doenças de base:
Creatinina de base:
Fração de ejeção:

4. Etiologia da LRA:

Isquêmica

☐ baixo débito	☐ hipotensão	☐ sangramento
☐ ateroembolismo	☐ hepato-renal	☐ PCR
☐ cardio-renal		

Nefrotóxica

☐ mioglobina	☐ hemoglobina	☐ contraste
☐ aminoglicosídeo	☐ AINH	☐ vanco > 40
☐ CSA/FK	☐ IECA	☐ anfotericina
☐ polimixina		

Renal

☐ GN	☐ LES	☐ vasculite
☐ NIA	☐ síndrome hemolítica urêmica	☐ SIRS
☐ SEPSE	☐ SEPSE GRAVE	☐ SEPSE GRAVE
com risco de morte

5. Modalidade de diálise:

☐ HD clássica ☐ SLED ☐ CVVHD ☐ CVVH ☐ Diálise Peritoneal

Duração:

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

6. Ocorrências durante o acompanhamento:

☐ Drogas vasoativas:

☐ Noradrenalina

Tempo de uso: Dose:

☐ Dobutamina

Tempo de uso: Dose:

☐ Dopamina

Tempo de uso: Dose:

☐ Nitroprussiato de sódio

Tempo de uso: Dose:

☐ Nitroglicerina

Tempo de uso: Dose:

☐ Ventilação mecânica:

Início: / Tempo de uso:

Extubação: /

☐ Ventilação não invasiva (VNI):

☐ Uso de diurético

Tempo de uso: Dose:

	Admissão do paciente na UTI (0 a 24h)	2º Dia de internação na UTI (24 a 48h)	Dia do diagnóstico de LRA	Data da 1ª diálise	22 dias após o diagnóstico de LRA ou manif. melhora
Fluxo urinário					
Balanço hídrico					
Fc					
PAM					
Temperatura					
Noradrenalina					
Dobutamina					
Nitroprussiato de sódio					
Nitroglicerina					
Milrinone					
Diurético					
Hb/Ht					
Plaquetas					
Leucócitos					
Glicemia					
Uréia					
Creatinina					
Sódio					
Potássio					
Ph					
Bicarbonato					
Bilirrubinas					
Colesterol T					
Triglicérides					
Creatinina urinária					
NGAL					

Primeiro dia de internação na UTI

SOFA escore	0	1	2	3	4
Respiratório					
	>400	<400	<300	<200	<100
PaO₂/FIO₂ (mm Hg) □ SaO₂/FIO₂		221–301	142–220	67–141	<67
Coagulação					
	>150	<150	<100	<50	<20
Plaquetas 10 ³ /mm ³					
Fígado					
	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Bilirrubina (mg/dL)					
Cardiovascular^b					
Hipotensão	Sem hipotensão	PAM <70	Dopamina <=5 ou □ dobutamina	Dopamina >5 ou Noradrenalina <=0.1	Dopamina >15 ou noradrenalina □ >0.1
SNC					
	15	13–14	10–12	6–9	<6
Escala de Coma Glasgow					
Renal Creatinina (mg/dL) ou fluxo urinário (mL/d)					
	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 ou <200

SOFA:

ANEXO

SDC 3497/10/086

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/08/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0467/10**, intitulado: **"NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN" (NGAL) E EVOLUÇÃO DA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA**" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Maria Aparecida Batistão Gonçalves**

Pesquisador (a) Executante: **Gabriela Fulan e Silva**

CAPPesq, 12 de Agosto de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
17/08/10
Caine

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br