David Gomes De Morais

Parâmetros bioquímicos urinários como preditores de injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva

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

Programa de Nefrologia
Orientadora: Drª Camila Eleuterio Rodrigues

São Paulo
2021

David Gomes De Morais

Parâmetros bioquímicos urinários como preditores de injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva

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

Programa de Nefrologia
Orientadora: Drª Camila Eleuterio Rodrigues

São Paulo
2021

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

©reprodução autorizada pelo autor

Morais, David Gomes de
Parâmetros bioquímicos urinários como preditores de injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva / David Gomes de Morais. -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientadora: Camila Eleuterio Rodrigues.

Descritores: 1.Injúria renal aguda 2.Capacidade de concentração renal 3.Modelos logísticos 4.Trocador 3 de sódio-hidrogênio 5.Aquaporina 2

USP/FM/DBD-452/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos pacientes que participaram deste estudo, pois mesmo em um momento delicado em suas trajetórias permitiram que eu contribuísse com esta pesquisa.

À instituição – FAPESP, juntamente, com a USP e ao Hospital das Clínicas, que me proporcionaram a oportunidade de realizar este trabalho

Agradeço aos profissionais da equipe de enfermagem das UTIs e da Diálise em Agudos do Instituto Central por me ajudarem durante o período de coleta.

Sou grato à Mirela Santino e Talita Rojas do LIM 12 por me ajudarem em toda análise laboratorial deste estudo, pela paciência e ensinamentos nestes anos.

À minha mãe que nunca me deixou desistir dos meus sonhos e sempre me incentivou e dedicou sua vida para que a educação fosse o pilar da minha trajetória neste mundo.

Aos meus amigos que me apoiaram e compreenderam todas minhas preocupações e nunca me deixaram desistir, sempre me animando e fazendo todo esse processo mais leve.

À Luana Bueno, que suportou toda minha insegurança, impaciência, medos e lágrimas, que sempre segurou minha mão nos piores e melhores momentos não só no decorrer deste trabalho, mas da minha vida.

E por último, não tenho palavras para expressar e agradecer pela minha orientadora Drª Camila Eleuterio Rodrigues, que mesmo retirando em todas as versões desta dissertação o título de professora, me mostrou a cada dia o que é ser uma professora e uma profissional ímpar, mesmo com todas as adversidades no percorrer do caminho (inclusive a distância física), nunca me abandonou e me guiou nesta jornada com todos seus ensinamentos sem perder nunca sua leveza e uma paz única.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (*Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS 8
LISTA DE TABELAS 10
LISTA DE QUADROS 10
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS 13
RESUMO 17
ABSTRACT 18
INTRODUÇÃO 19
Injúria renal aguda 19
Biomarcadores urinários 20
Preditores clínicos de IRA 21
Índices de gravidade em UTI 23
Concentração urinária e excreção de sódio e ureia 24
Avaliação urinária dos transportadores renais 28
Capacidade de concentração urinária em disfunção renal 29
OBJETIVOS 32
Principal 32
Secundários 32
MÉTODOS 33
Aspectos éticos 33
Protocolo do estudo 33
Análise de excreção urinária de solutos 35
Análise da urina 36
Análise de transportadores urinários - Imunoeletroforese de proteínas 36
Análise estatística 37
RESULTADOS 40
Características dos pacientes analisados tendo a IRA como desfecho. 40

Capacidade de concentração urinária e excreção urinária de solutos como preditores de IRA em pacientes críticos com alto risco de IRA - Modelos matemáticos 43

Excreção urinária de solutos em conforme as diferentes exposições a sepse, baixa perfusão e nefrotoxicidade 48

Desfechos conforme exposição 54

Expressão urinaria de transportadores renais 55

Avaliação da performance do índice de risco clínico para IRA na nossa população 57

Comparação entre osmolalidade urinária medida e osmolaridade urinária estimada 59

Analise exploratória 1 – alterando o critério de IRA 61

Análise. Exploratória 2 – avaliando grupos conforme mortalidade intra-hospitalar 63

DISCUSSÃO 67

CONCLUSÕES 74

APOIO FINANCEIRO 75

REFERÊNCIAS 76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Visão geral dos túbulos renais detalhando alguns transportadores de sódio. O trocador sódio-hidrogênio NHE3 localiza-se na porção luminal das células tubulares proximais; o co-transportador NKCC2 é encontrado na porção luminal das células da alça de Henle; o co-transportador sódio-cloro NCC na face luminal das células distais, e o canal ENaC na porção luminal das células principais do ducto coletor. Figura utilizada de J Am Soc Nephrol, 16. 620-630, 2021, com autorização de uso número 1150126-1. 26

Figura 2 - A concentração de solutos no fluido urinário é maior quanto mais proximidade da curvatura da alça tubular, pois a alça descendente fina é segmento concentrador do fluido, e as alças ascendentes fina e espessa são segmentos diluidores do fluido intratubular.....27

Figura 3 - Localização dos principais transportadores renais de ureia envolvidos no mecanismo de concentração urinária. Os transportadores de ureia estão demonstrados no ducto coletor (UT-A1 e UT-A3), em alça fina descendente (UT-A2) e em vasa recta (UT-B). Figura utilizada de J Am Soc Nephrol 13: 2795–2806, 2002, com autorização de uso número 71819394. 28

Figura 4 - Fluxograma de seleção dos pacientes no protocolo. Legenda - IRA: Injúria renal aguda, DRC: doença renal crônica, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea; KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes. 40

Figura 5 - Curva ROC para o modelo 1 (nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada “leave-one-out. C-statistic = 0,828 (IC 95% = 0,696 – 0,940). 46

Figura 6 - Curva ROC para o modelo 2 (nrSOFA+sCr basal como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada “leave-one-out”. C-statistic = 0,814 (IC 95% = 0,685 – 0,933). 46

Figura 7 - Curva ROC para o modelo 3 (nrSOFA+uNa/uCr como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada “leave-one-out”. C-statistic = 0,822 (IC 95% = 0,694 – 0,934). 47

Figura 8 - Imunoeletroforese de proteínas com a expressão dos transportadores trocador Na+/H+ do túbulo proximal (NHE3), canal de sódio epitelial do ducto coletor (ENaC), canal de potássio da medula externa (ROMK) e aquaporina-2 (AQP2) em pacientes sem IRA e com IRA, conforme exposição a sepse ou isquemia.....55

Figura 9 - Correlação da expressão de ROMK e uK corrigido pela média dos controles. 56

Figura 10 - Pontuação clínica de predição de risco de IRA Malhotra de acordo com o status de IRA nesta população de estudo. 57

Figura 11 - Curva ROC que mostra o desempenho do índice clínico de Malhotra[21] na predição de IRA nesta população de estudo. 58

Figura 12 - Correlação da osmolaridade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) em toda coorte populacional. 59

Figura 13 - Correlação da osmolaridade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) no grupo IRA+. 60

Figura 14 - Correlação da osmolalidade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) no grupo IRA-. 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA, São Paulo, 2021. ...41

Tabela 2 - Características dos pacientes estudados e desfechos conforme presença ou não de IRA. São Paulo, 2021. 43

Tabela 3 - Critério de informação de Akaike em diferentes modelos matemáticos. São Paulo, 2021 44

Tabela 4 - Estimativa e erro padrão em relação aos modelos de regressão logística múltipla desenvolvidos para verificar a associação de variáveis clínicas como preditores de IRA, avaliando todos os 52 pacientes incluídos. São Paulo, 2021. 44

Tabela 5 - Razões de probabilidades e intervalo de confiança de 95% em relação ao modelo de regressão logística múltipla desenvolvida para verificar a associação clínica das variáveis como preditores de IRA, considerando todos os 52 pacientes incluídos. São Paulo, 2021. 45

Tabela 6 - Estimativa, erro padrão, razão de probabilidade e intervalo de confiança de 95% em relação aos modelos de regressão logística múltipla desenvolvidos para verificar a associação de variáveis clínicas com IRA como desfecho, excluindo um paciente fora da curva que apresentava doença grave, mas não teve IRA. São Paulo, 2021. 48

Tabela 7 - Características dos pacientes estudados, conforme exposição. São Paulo, 2021. 49

Tabela 8 - Características dos pacientes que desenvolveram IRA, conforme causa de IRA. São Paulo, 2021. 50

Tabela 9 - Características dos pacientes que não desenvolveram IRA segundo KDIGO, conforme exposição. São Paulo, 2021. 52

Tabela 10 - Desfechos dos pacientes estudados, conforme exposição. São Paulo, 2021. 54

Tabela 11 - Características dos pacientes que desenvolveram IRA segundo KDIGO, divididos por causas de IRA. São Paulo, 2021.....54

Tabela 12 - Análise densitométrica dos transportadores urinários, por diagnostico de IRA, nos pacientes expostos a sepse e baixa perfusão. São Paulo, 2021.....55

Tabela 13 - Análise densitométrica dos transportadores urinários, por diagnóstico de IRA, e exposição a sepse e baixa perfusão. São Paulo, 2021. 56

Tabela 14 - Métricas de sensibilidade e especificidade para os possíveis pontos de corte. São Paulo, 2021. 58

Tabela 15 - Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA (caracterizada apenas pelo critério ascensão de creatinina). São Paulo, 2021. 61

Tabela 16 - Características dos pacientes conforme mortalidade hospitalar. São Paulo, 2021. 63

Tabela 17 - Características e desfechos dos pacientes conforme mortalidade hospitalar, com desfechos. São Paulo, 2021. 65

Tabela 18 - Modelo A mortalidade. São Paulo, 2021. 65

Tabela 19 - Modelo B mortalidade. São Paulo, 2021. 66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definição de gravidade de IRA conforme KDIGO, 2012 [10]. 20

Quadro 2 - Índice de risco de IRA proposto por Malhota e colaboradores [21]. 22

Quadro 3 - Sequential Organ Failure Assessment destacando o sistema renal. São Paulo, 2021. 24

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
AAS	Ácido acetil salicílico
ADH	Hormônio antidiurético
AIC	Critério de informação de Akaike
AKIN	Classificação de Injúria renal aguda
ANOVA	Análise de variância
AQP1	Aquaporina tipo 1
AQP2	Aquaporina tipo 2
AQP3	Aquaporina tipo 3
AQP4	Aquaporina tipo 4
AUC	Área sobre a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
Ca	Câncer
CA	Califórnia
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
dL	Decilitros
DM	Diabetes mellitus
Dopa	Dopamina
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
DVP	Doença vascular periférica
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
eGFR	Ritmo de filtração glomerular estimado
ENaC	Canal de sódio epitelial
EUA	Estados Unidos da América

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência cardíaca
FENa	Fração de excreção de sódio
FEU	Fração de excreção de ureia
FiO_2	Fração inspirada de oxigênio
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FR	Frequência respiratória
G	Gramas
GE	General Eletric
h	Hora
H	Hidrogênio
H_2O	Água
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICo	Insuficiência coronariana
IGFBP-7	Proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina
IL-18	Interleucinas tipo 18
IL-6	Interleucinas tipo 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	Intervalo interquartil
IRA	Injúria renal aguda
KDa	Quilodaltons
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kg	Quilo

KIM-1	Molécula de Injúria Renal Aguda-1
L	Litros
Leuco	Leucócitos
L-FABP	Proteína hepática ligadora de ácidos graxos
m^2	Metro quadrado
m^3	Metro cúbico
Mcg	Microgramas
MDRD	Modificação da dieta na doença renal
mEq	Miliequivalente
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitros
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol	Milimol
mOsm	Miliosmol
n°	Número
Na	Sódio
Na/KATPase	Trocador sódio e potássio
NaCl	Cloreto de sódio
NASH	Esteato-hepatite não alcoólica
NCC	Cotransportador de sódio e cloro
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
NHE3	Trocador 3 de sódio hidrogênio
NKCC2	Cotransportador sódio, potássio e dois cloros
Nora	Noradrenalina
nrSOFA	SOFA não renal
NTA	Necrose tubular aguda
ºC	Graus célsius
OR	Razão de probabilidade
p	Valor de p
PAM	Pressão arterial média
PaO_2	Pressão arterial de oxigênio
pH	Potencial hidrogênio

qSOFA	Avaliação Sequencial de Falência orgânica rápida
RAI	Índice de Angina Renal
RIFLE	Critério diagnóstico de IRA baseado em risco, injúria, falência, perda do rim e DRC terminal
ROC	Característica de Operação do Receptor
ROMK	Canal medular externo de potássio renal
SAPS3	Pontuação de fisiologia aguda simplificada 3
sCr	Creatinina sérica
SE	Erro padrão
sNa	Sódio sérico
SOFA	Avaliação Sequencial de Falência orgânica
SRAA	Sistema renina-angiotensina aldosterona
sU	Ureia sérica
SUS	Sistema único de saúde
T	Temperatura
TBS	Solução salina tamponada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TIMP-2	Inibidor de metalopeptidase-2
uCr	Creatinina urinária
uK	Potássio urinário
UT-A1	Transportador de ureia A1
UT-A2	Transportador de ureia A2
UT-A3	Transportador de ureia A3
UT-B	Transportador de ureia B
UTI	Unidade de terapia intensiva
uU	Ureia urinária
UVNa	Excreção urinária de sódio em 24h
UVU	Excreção urinária de ureia em 24h
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
vs	Versus
x	Vezes
µL	Mililitros

RESUMO

Morais, DG. ***Parâmetros bioquímicos urinários como preditores de injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva*** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

O diagnóstico de injúria renal aguda (IRA) atualmente é feito com base na redução do volume urinário ou no aumento de creatinina sérica dos pacientes, situações que podem ser tardias ou mesmo ausentes em alguns casos de lesão renal. Novos biomarcadores vêm sendo estudados como possibilidade de diagnóstico mais precoce ou predição de IRA, mas grande parte deles ainda não está disponível na maior parte dos centros clínicos. O objetivo do presente estudo é avaliar se a excreção urinária de solutos pode ser um preditor de IRA em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Para isso foram estudados pacientes sem IRA, mas com alto risco para o seu desenvolvimento, admitidos em três UTIs de um hospital público de São Paulo. Amostras de urina foram coletadas diariamente até o sétimo dia de internação ou alta da UTI, e variáveis bioquímicas e a expressão de transportadores urinários foram estudados. As amostras coletadas um dia antes do diagnóstico de IRA conforme o critério KDIGO foram avaliadas (D-1). Para os pacientes que não tiveram o diagnóstico de IRA durante a internação, amostras dos primeiros 5 dias foram consideradas, e os valores utilizados são a média desses dias (D1-D5). Os valores obtidos entre os pacientes que desenvolveram IRA (IRA+) ou não (IRA-) foram comparados, e um modelo de regressão logística binária foi proposto para possível predição de IRA. Foram avaliados 52 pacientes, 23 no grupo IRA+ e 29 no grupo IRA-, sendo que a maior parte dos pacientes IRA+ apresentou KDIGO1. Os pacientes que evoluíram com IRA apresentavam maiores índices de gravidade em UTI (SAPS3 e SOFA). Em D-1, os valores de ureia e creatinina séricas dos pacientes IRA+ já eram maiores que as médias D1-D5 dos pacientes IRA-, e a excreção urinária de sódio corrigida pela creatinina urinária também se mostrou menor nos pacientes que evoluíram com IRA. A excreção osmolar urinária medida ou estimada não foi diferente entre os grupos, e não houve diferença na mortalidade hospitalar (IRA+: 34,8% e IRA-: 13,8%, p=0,1). O modelo de regressão logística binária IRA incluiu o critério de gravidade SOFA, creatinina sérica basal, e concentração urinária de sódio corrigida pela creatinina em D-1, onde a baixa concentração de sódio urinário foi relacionada ao maior risco de desenvolvimento de IRA (sensibilidade de 83%, especificidade de 72% e AUC ROC: 0,83). A expressão do trocador sódio-hidrogênio NHE3 dos pacientes IRA+ foi aumentada quando comparada aos pacientes IRA-, compatível com a menor excreção de sódio desses pacientes. A excreção urinária de sódio foi menor nos pacientes que evoluíram com óbito intra-hospitalar, e a menor excreção de sódio e potássio urinários parece estar associada à mortalidade intra-hospitalar. Nossos dados demonstram que a baixa concentração urinária de sódio pode contribuir para a predição de IRA, e que a expressão diferenciada de transportadores urinários nesses pacientes pode representar o correspondente fisiopatológico para este achado.

Descritores: Injúria renal aguda; Capacidade de concentração renal; Modelos logísticos; Trocador 3 de sódio-hidrogênio; Aquaporina 2

ABSTRACT

Morais DG. ***Urinary biochemical parameters as predictors of acute kidney injury in an intensive care unit*** [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Acute kidney injury (AKI) diagnosis is currently based on reduction in urinary output or increase in serum creatinine, situations that may be delayed or even absent in some cases of kidney injury. New biomarkers have been studied as a possibility for earlier diagnosis or prediction of AKI, but most of them are not yet available in most clinical centers. The aim of the present study is to assess whether the urinary excretion of solutes can predict AKI in patients in Intensive Care Units (ICU). For this purpose, patients without AKI, but at high risk for its development, admitted to three ICUs from a public hospital in São Paulo, were studied. Urine samples were collected daily for up to 7 days after ICU admission or discharge. Biochemical tests and the expression of urinary renal transporters were studied. Samples collected one day before AKI diagnosis according to the KDIGO criteria were evaluated (D-1). For patients who were not diagnosed with AKI during hospitalization, samples from the first 5 days were considered, and average values were used (D1-D5). Patients who developed AKI (AKI+) or not (AKI-) were compared, and a binary logistic regression model was proposed for AKI prediction. We evaluated 52 patients, 23 in the AKI+ group and 29 in the AKI- group. Most AKI+ patients were in KDIGO1 severity. Patients who developed AKI had higher disease severity scores (SAPS3 and SOFA). At D-1, the serum urea and creatinine values in AKI+ patients were already higher than the D1-D5 average in AKI- patients, and urinary sodium excretion corrected by urinary creatinine was lower in AKI patients as well. The measured or estimated urinary osmolar excretion was not different between the groups, and there was no difference in hospital mortality (AKI+: 34.8% and AKI-: 13.8%, p=0.1). The AKI binary logistic regression model included SOFA, baseline serum creatinine, and urinary sodium concentration corrected by urinary creatinine at D-1, and low urinary sodium concentration was found to impose higher risk of AKI (sensitivity 83%, specificity 72% and AUC ROC: 0.83). Sodium-hydrogen exchanger NHE3 expression was increased in AKI+ patients when compared to AKI- patients, compatible with lower excretion of sodium presented by these patients. Urinary sodium excretion was lower in patients who progressed to in-hospital death, and lower urinary sodium and potassium excretion seemed to be associated with in-hospital mortality. Our data demonstrate that low urinary sodium concentration may contribute to AKI prediction, and differential urinary transporters expression may be the pathophysiologic correspondent to this finding.

Descriptors: Acute kidney injury; Kidney concentrating ability; Logistic models; Sodium-hydrogen exchanger 3; Aquaporin 2.

INTRODUÇÃO

Injúria renal aguda

A injúria renal aguda (IRA) é fator preditor de mortalidade e de prolongamento de internações hospitalares, e quanto maior sua gravidade, pior o desfecho clínico, principalmente em pacientes críticos em ambiente de terapia intensiva [1]. Sua incidência em pacientes críticos é alta, e pode variar entre 18 e 77% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a depender do critério diagnóstico utilizado e das características da UTI analisada [2]. Atualmente, a IRA é reconhecida como um fator importante de progressão para doença renal crônica [3; 4], e sabe-se que pacientes com IRA que necessitam de diálise têm aumento de chance de mais de três vezes de desenvolver doença renal crônica com necessidade de diálise do que controles pareados [5]. Um único episódio de IRA dialítica eleva em 28 vezes o risco de desenvolvimento de doença renal crônica avançada, aumentando o risco de mortalidade em duas vezes [6]. Há estimativas de que até um quarto do aumento na prevalência de doença renal crônica avançada ocorrido entre 1988 e 2002 possa ser atribuído à IRA [7].

A incidência de IRA no mundo é de aproximadamente 2000 pessoas por milhão de habitantes, e destes, apenas metade sobrevive à doença. Dos sobreviventes, cerca de 15% evolui com doença renal crônica avançada em até dois anos [8].

Um estudo epidemiológico na América Latina mostrou que a incidência de IRA foi entre 322 e 522 casos por 100 mil habitantes. Esses números preveem a ocorrência de quase 3 milhões de novos casos de IRA anualmente, com uma taxa de mortalidade entre 20 e 60%, que é substancialmente maior do que o óbito de acidentes de carro e similar a doenças cardiovasculares, isquêmicas e diabetes nesta mesma região [9].

Define-se IRA quando há elevação de creatinina sérica (sCr) em 0,3mg/dL em 48h, ou aumento de sCr em 1,5 vez seu valor basal em até 7 dias, ou ainda se há redução do débito urinário a valor inferior a 0,5ml/Kg/h por ao menos 6 horas. A gravidade da IRA pode ser classificada de diversas formas, sendo que o atual consenso é dado pela classificação KDIGO (do inglês, *Kidney Disease - Improving Global Outcomes*) [10], que divide a IRA em 3 graus progressivos de intensidade, conforme o Quadro 1:

Quadro 1 - Definição de gravidade de IRA conforme KDIGO, 2012 [10].

	Alteração da creatinina sérica	**Volume urinário**
IRA KDIGO 1	Aumento de 0,3 mg/dL na sCr ou aumento de 1,5-1,9x a sCr basal	Diurese <0,5ml/Kg/h por 6 a 12h
IRA KDIGO 2	Aumento de 2,0-2,9x a sCr basal	Diurese <0,5ml/Kg/h por ≥ 12h
IRA KDIGO 3	Aumento de 3x ou mais no valor da sCr basal ou sCr≥4,0mg/dL ou início de terapia renal substitutiva	Diurese <0,3ml/Kg/h por ≥ 24h ou anúria por ≥12h

Legenda - KDIGO - Kidney Disease - Improving Global Outcomes; IRA – Injúria Renal Aguda; sCr – Creatinina sérica;

A IRA pode ser desencadeada por diversos fatores, pois o rim é diretamente afetado por diversas alterações clínicas. As principais causas de IRA atualmente são a hipoperfusão, como as geradas após grandes cirurgias (como cirurgias cardiovasculares e do trato gastrointestinal, por exemplo), e sepse. O choque séptico está associado a 47% dos pacientes com diagnóstico de IRA em UTI [11].

Entretanto, sabemos que a sCr, atualmente utilizada para diagnóstico de IRA altera-se tardiamente na evolução da lesão, fazendo com que o diagnóstico e as possíveis intervenções nessa doença sejam frequentemente atrasados (a sCr não se eleva significativamente até que a função renal já tenha reduzido em cerca de 50% [12]). Além disso, há diversos fatores que interferem na concentração de sCr, como a massa muscular, volume intravascular e interações medicamentosas [13; 14]. O débito urinário, parâmetro clínico um pouco mais precoce, nem sempre se altera em condições de IRA, e pode sofrer influência de outros fatores, como o uso de medicações diuréticas, por exemplo.

Biomarcadores urinários

A busca por biomarcadores precoces de lesão renal tem sido alvo de muitos pesquisadores na atualidade, e moléculas sinalizadoras de inflamação (como a lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos, ou NGAL, ou como as interleucinas IL-6 e IL-18), de lesão tubular (como a molécula de lesão renal KIM-1, ou como a proteína ligadora de ácidos graxos hepáticos, ou L-FABP), ou de interrupção de ciclo celular (como o inibidor tecidual da metaloproteinase 2, TIMP-2 ou a proteína ligadora

de fator de crescimento semelhante à insulina, IGFBP-7) têm sido extensivamente estudadas. Entretanto, ainda não se encontrou biomarcador ideal para diagnóstico precoce de IRA, sendo que algumas das moléculas estudadas ainda não foram demonstradas como custo-efetivas [15], e o uso de painéis contendo diversos biomarcadores seria mais apropriado na predição de desfechos clínicos [16], o que tornaria o uso clínico ainda mais difícil financeiramente.

Preditores clínicos de IRA

Diversos fatores de risco podem acarretar no desenvolvimento ou evolução da progressão da IRA. A identificação precoce destes fatores é de extrema importância para o início precoce de ações preventivas e tratamento nas fases iniciais.

Um dos principais fatores de risco para IRA é a presença de DRC, mas idade avançada, infecções agudas e comorbidades de base (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca) também podem aumentar o risco de desenvolvimento de IRA, sendo que medidas protetoras específicas para reduzir este risco na população que apresenta estes fatores podem ser importantes.

Diversos índices clínicos são utilizados para auxiliar na predição do risco de desenvolvimento de IRA, somando alterações bioquímicas e clínicas em diferentes pontos da internação hospitalar com comorbidades para complementar a busca e torná-la mais acurada. O termo Angina Renal [17], sugere a avaliação ampla de possíveis pacientes de risco para o desenvolvimento de IRA, passando por sua situação clínica de base (com alto risco para fatores como idade avançada, diabetes, falência hepática, insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica, pacientes submetidos a cirurgia cardiotorácica, entre outros), e por sinais iniciais de que a IRA possa estar se instalando, como oligúria, pequenos aumentos na creatinina sérica e sobrecarga volêmica. O conceito de angina renal já foi validado para uso em crianças e adultos [18; 19]. O Índice de Angina Renal (RAI), entretanto, é um índice de avaliação de risco muito mais estudado em crianças. O índice, validado em 2014 [18], propõe uma pontuação baseada em situações de risco (como admissão na UTI, uso de ventilação mecânica e drogas inotrópicas ou a presença de transplante de medula óssea ou órgãos sólidos) e situações que podem ser o início de um quadro de lesão renal (como a variação na filtração glomerular estimada e a sobrecarga volêmica). Em adultos, um

Índice de Angina Renal modificado já foi proposto [20]. Nele, a presença de diabetes e sepse se somam aos outros preditores já incluídos previamente.

Recentemente, em 2017, um novo índice de risco clínico para IRA em pacientes em ambiente de terapia intensiva foi proposto por pesquisadores do Canadá e Estados Unidos [21]. Neste índice, Malhotra e colaboradores sugerem uma pontuação baseada em comorbidades crônicas e eventos agudos na admissão na UTI, sendo 0 o valor mínimo e valor máximo de 21 pontos (quadro 2). Em pacientes que apresentam índice maior ou igual a 5, o modelo apresentou baixo valor preditivo positivo, mas alto valor preditivo negativo, podendo ser utilizado como triagem para pacientes com possível risco de desenvolvimento de IRA.

Quadro 2 - Índice de risco de IRA proposto por Malhota e colaboradores [21].

Fator de Risco	***Definição***	***Pontos***
DRC	eGFR 45 a 60 ml/min/1,73m^2	2
Doença hepática crônica	História de hepatites virais, autoimunes, NASH, cirrose ou insuficiência hepática	2
ICC	Classes III ou IV (sintomas em repouso ou pequenos esforços)	2
HAS	História ou uso de anti-hipertensivos	2
Aterosclerose coronária	História de angina, ICo, IAM	2
Acidose	pH ≤7,30	3
Nefrotoxinas nos 7 dias anteriores à admissão	Contraste iodado ou ≥3 dias de aminoglicosídeos ou ≥3 drogas ao mesmo tempo das seguintes: anfotericina B aminoglicosídeos quimioterápicos antirretrovirais anti-inflamatórios não-hormonais (exceto AAS)	3
Sepse	Microrganismo (mesmo que suspeito apenas) causando 2: FR >20/min FC >90/min T >38°C ou <36°C Leuco >12.000/mL ou <4000/mL	2
Ventilação mecânica	Qualquer modalidade	2
Anemia	Hb <9 mg/dL ou Ht <27%	1
Total de Pontos		

Legenda - DRC: doença renal crônica, eGFR: ritmo de filtração glomerular estimado, NASH: esteato-hepatite não-alcoólica, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, HAS: hipertensão arterial sistêmica, ICo:

insuficiência coronariana, IAM: infarto agudo do miocárdio, pH: potencial hidrogênio, AAS: ácido acetilsalicílico, FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, T: temperatura, Leuco: número de leucócitos sanguíneos, Hb: hemoglobina, Ht: hematócrito.

Índices de gravidade em UTI

Índices de gravidade são instrumentos utilizados para prever o desfecho do paciente em diferentes momentos da internação na UTI, associados aos diversos tratamentos e exames, mas dependem de uma correta aplicação e tomada de decisão no momento adequado para auxiliar na tomada de decisão e otimização de recursos hospitalares e melhor resposta ao tratamento proposto [22].

Mesmo sendo uma preocupação atual, a avaliação dos resultados ao tratamento médico foi utilizada pela enfermeira e estatística britânica Florence Nightingale em 1863 durante a Guerra da Criméia e a partir de então forneceu dados essenciais para Teoria Ambientalista que seguem de base para diversos estudos e teorias utilizadas pela equipe de saúde atualmente [23].

A maioria dos índices utilizam um sistema de pontuação que podem gerar um valor ou uma equação de probabilidade, onde ambos auxiliam na triagem, tratamento ou análise comparativa. Para isso o modelo utilizado deve ser validado, acurado e discriminado, sendo utilizado nos grupos de pacientes corretos e no momento adequado, para que os dados fornecidos sejam adequados e gerem indicadores de qualidade mais fidedignas com a realidade e possa ser reproduzido em outras instituições e modificadas seguindo os mesmos parâmetros [24].

Atualmente diversos índices são utilizados em pacientes críticos, cada um focando em algum momento específico e para verificar coisas diferentes. Um índice utilizado na admissão do paciente na UTI é o SAPS 3 (do inglês: *Simplified Acute Physiology Score*), onde 20 variáveis são mensuradas para estimar a mortalidade do paciente, verificando fatores fisiológicos agudos e crônicos para direcionar os recursos mais adequados durante a internação [25].

Um outro índice é o SOFA (do inglês: *Sequential Organ Failure Assessment*), realizado diariamente para verificar o grau de disfunção de seis órgãos, fornecendo uma pontuação de 0 a 24 pontos - quanto maior, pior é a disfunção e mortalidade, descrito conforme a Tabela 3. Foi desenvolvido em 1995 [26] para criar um índice de pontuação simples, confiável e contínua facilmente obtida em todas as instituições e foi modificada ao longo do tempo para realizar o índice de forma mais rápida a beira leito , denominado qSOFA (do inglês *Quick Sequential Organ Failure Assessment*) em

que a versão original foi reduzida para três sistemas com pontuação 0 a 3 pontos [27; 28].

Quadro 3 - Sequential Organ Failure Assessment destacando o sistema renal. São Paulo, 2021.

	0	**1**	**2**	**3**	**4**
$Pa0_2$/ FiO_2	≥400	300-399	200-299	100-199	<100
Plaquetas ($x10^3$µL)	≥150	100-149	50-99	49-20	<20
Bilirrubina total (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Pressão arterial	PAM≥70mmHg	PAM<70mmHg	Dopa ≤5 ou dobutamina	Dopa 5,1-10 ou nora≤0,1	Dopa >15 ou nora>0,1
Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (mg/dL) e/ou diurese (mL/dia)	sCr <1,2	sCr <1,2-1,9	sCr <2-3,4	sCr <3,5-4,9 ou diurese <400ml	sCr >5 ou diurese <200ml

Legenda - PaO_2: pressão arterial de oxigênio em mmHg, FiO_2: fração inspirada de oxigênio, em %; PAM: pressão arterial média em mmHg; Dopa: dopamina em mcg/Kg/min; Nora: noradrenalina em mcg/Kg/min; sCr: creatinina sérica.

Alguns autores utilizam uma adaptação do SOFA para quando se estudam desfechos que incluem alterações renais agudas ou crônicas, excluindo a parte renal do índice (pois não se pode usar a função renal para predizer a própria função renal) e deixando os demais sistemas. Este índice adaptado é conhecido como SOFA não renal (nrSOFA) [29; 30]. Outros autores utilizam somente o valor renal do SOFA para avaliar somente a função renal [31].

Concentração urinária e excreção de sódio e ureia

Assim que o ultrafiltrado do plasma passa pelos capilares glomerulares para a cápsula de *Bowman*, torna-se fluido tubular renal, que passará inicialmente pelo túbulo proximal, responsável por grande parte da reabsorção de solutos filtrados. No túbulo proximal acontece a reabsorção de cerca de 70% do sódio filtrado, e o principal transportador de sódio encontrado nesta localização é o trocador sódio-hidrogênio conhecido como NHE3 [32; 33].

A seguir, o fluido entra na alça fina descendente, onde acontece uma reabsorção importante de água, mas não de solutos. O próximo segmento tubular, a alça ascendente, é impermeável à água, e reabsorve solutos, tornando o fluido intratubular mais diluído. Este segmento é dividido em alça fina ascendente e alça espessa ascendente, também conhecida como alça de Henle. O principal transportador de sódio desta região é o co-transportador NKCC2, que contribui com 20 a 25% da reabsorção renal do sódio filtrado [34].

Após, o túbulo distal praticamente não altera a osmolalidade do fluido tubular, contribuindo com cerca de 5% da reabsorção de sódio, principalmente pelo co-transportador sódio-cloro (NCC), e o túbulo coletor, que vem a seguir, tem a capacidade de reabsorver ou não água, a depender principalmente se há inserção de canais de água denominados aquaporinas (AQP), que são dependentes da presença de estímulo do hormônio antidiurético (ADH). No túbulo coletor acontece cerca de 3% da reabsorção tubular de sódio, principalmente pelo canal ENaC, sendo que reabsorção de sódio por ENaC e acoplada a excreção de potássio pelo canal ROMK, na célula principal. No ducto coletor também é onde acontece grande parte da reabsorção de ureia, importante para o mecanismo de concentração urinária explicado a seguir.

A Figura 1 mostra de forma simplificada a localização anatômica de alguns dos principais segmentos dos túbulos renais.

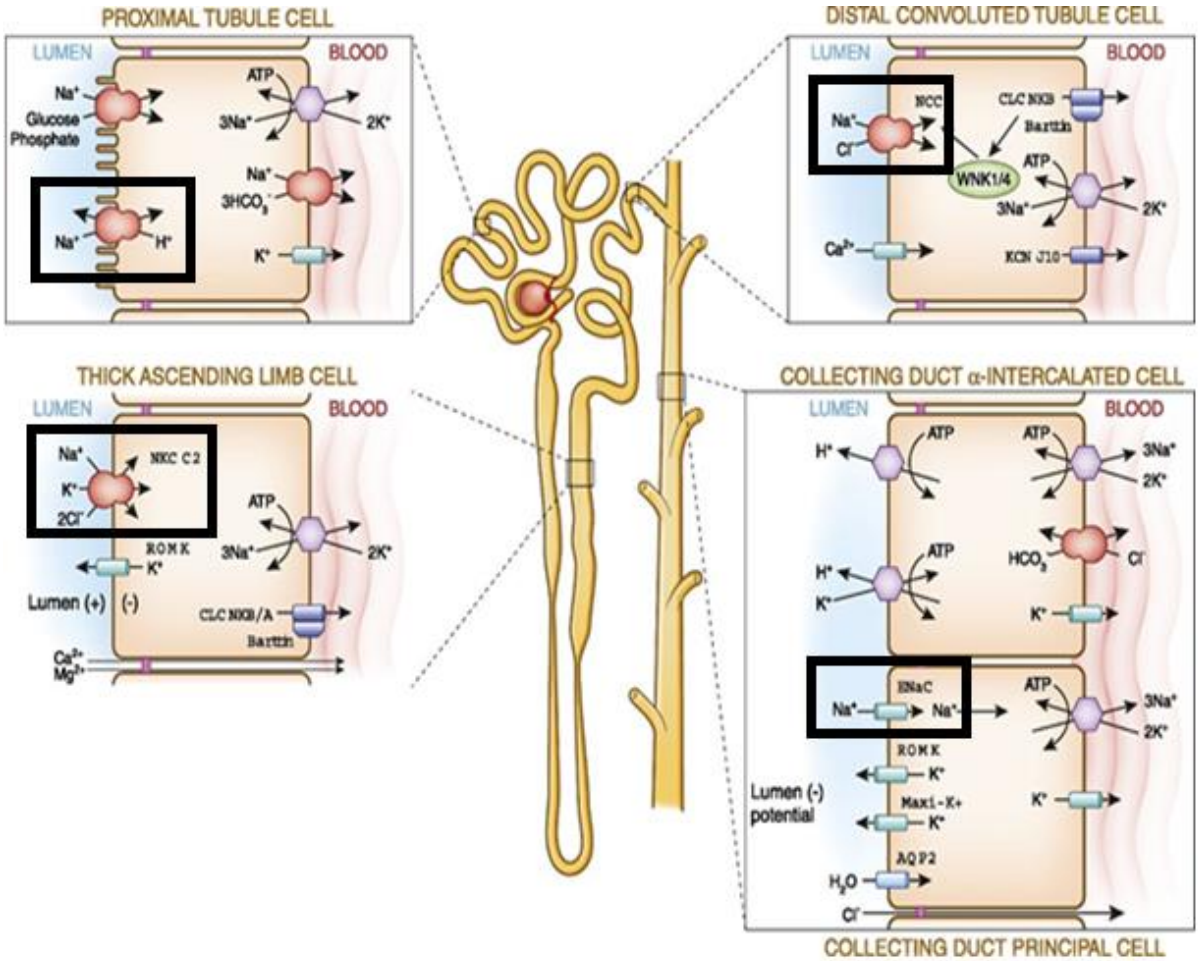

Figura 1 - Visão geral dos túbulos renais detalhando alguns transportadores de sódio. O trocador sódio-hidrogênio NHE3 localiza-se na porção luminal das células tubulares proximais; o co-transportador NKCC2 é encontrado na porção luminal das células da alça de Henle; o co-transportador sódio-cloro NCC na face luminal das células distais, e o canal ENaC na porção luminal das células principais do ducto coletor. Figura utilizada de J Am Soc Nephrol, 16. 620-630, 2021, com autorização de uso número 1150126-1.

Na alça descendente fina há grande reabsorção de água por canais AQP1, com baixa reabsorção de solutos. Assim, o fluido urinário se concentra conforme se aproxima do final deste segmento (Figura 2). A alça ascendente, ao contrário, é muito permeável a solutos, e pouco permeável à água, tornando-se o segmento diluidor do fluido intratubular (Figura 2). Dessa forma, a alça ascendente permite que haja concentração de solutos no interstício renal adjacente a ela, e a hipertonicidade do interstício favorece o transporte de água distalmente, em túbulo coletor, caso haja presença do ADH.

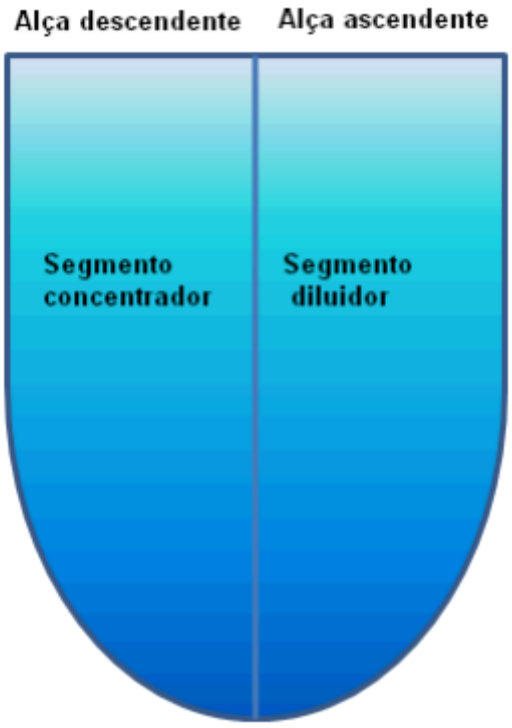

Figura 2 - A concentração de solutos no fluido urinário é maior quanto mais proximidade da curvatura da alça tubular, pois a alça descendente fina é segmento concentrador do fluido, e as alças ascendentes fina e espessa são segmentos diluidores do fluido intratubular.

O fluido que entra na alça fina ascendente tem alta concentração de NaCl, que é passivamente reabsorvido para o interstício, e o fluido urinário se dilui no segmento ascendente [35]. Na alça espessa ascendente (alça de Henle), o cloreto de sódio é ativamente absorvido pelo co-transportador NKCC2, com energia gerada por bomba Na/K ATPase na membrana basolateral da mesma célula. O segmento descendente do ducto coletor é permeável à água na presença de aquaporinas, sendo que a reabsorção pela membrana apical se faz por AQP2 na presença de ADH, e pela membrana basolateral por AQP3 nos segmentos de córtex e medula externa e por AQP3 e AQP4 na medula interna.

Para que a concentração urinária seja adequada, além de um bom funcionamento de canais de sódio do tipo NKCC2 em alça espessa ascendente, é necessária a reabsorção de ureia no túbulo coletor. Conforme a água é reabsorvida, a ureia intratubular se concentra, e quando atinge a porção terminal da porção medular interna é reabsorvida pelos transportadores de ureia UT-A1 e UT-A3 [36] e se concentra no interstício medular. Há recirculação da ureia, com reentrada na alça fina

descendente pelos transportadores UT-A2, facilitada pelos transportadores UT-B, presentes em hemácias e vasa recta. Dessa forma, a recirculação de ureia a partir das porções distais do túbulo coletor faz parte do mecanismo de concentração do interstício renal, e permite, portanto, o adequado mecanismo de concentração urinária. A Figura 3 demonstra a localização dos principais transportadores de ureia renais associados ao mecanismo de concentração urinária [37].

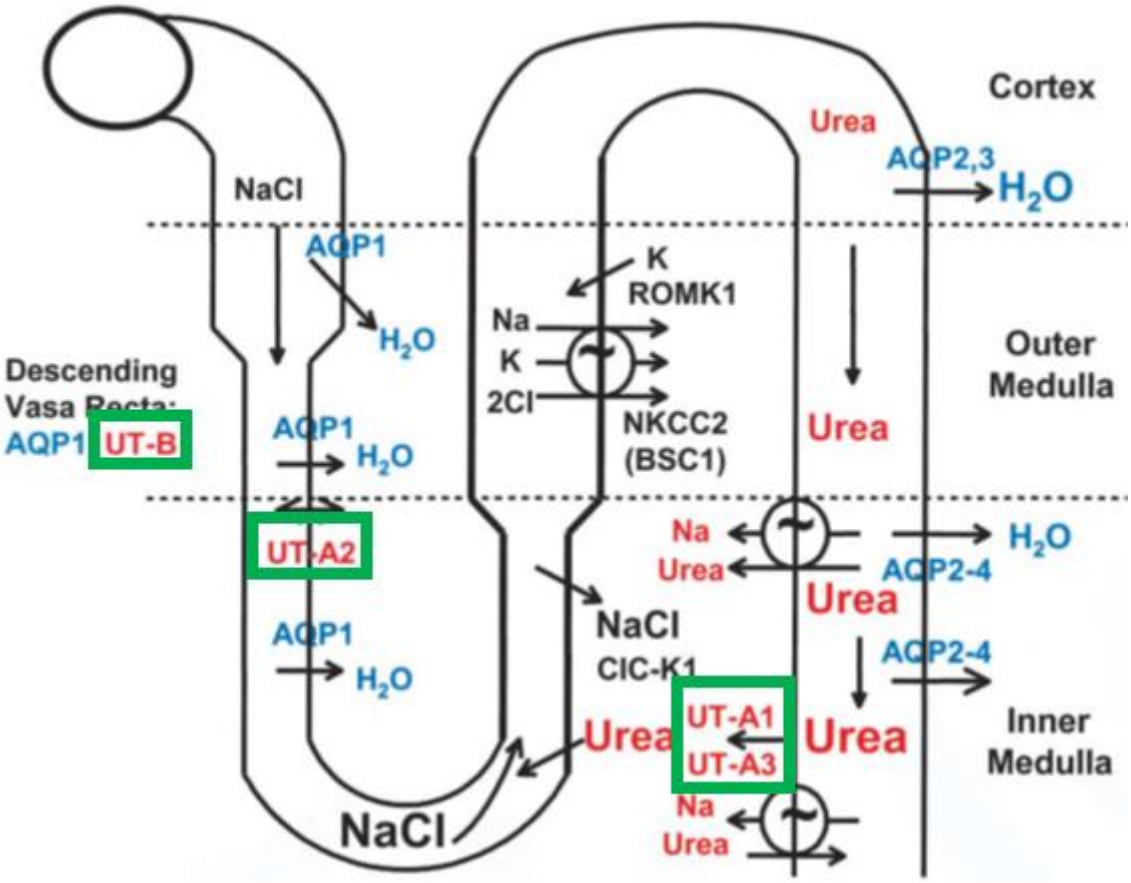

Figura 3 - Localização dos principais transportadores renais de ureia envolvidos no mecanismo de concentração urinária. Os transportadores de ureia estão demonstrados no ducto coletor (UT-A1 e UT-A3), em alça fina descendente (UT-A2) e em vasa recta (UT-B). Figura utilizada de J Am Soc Nephrol 13: 2795–2806, 2002, com autorização de uso número 71819394.

Avaliação urinária dos transportadores renais

A presença na urina de transportadores renais como a AQP2 e alguns transportadores de sódio já foi demonstrada. A detecção destes transportadores na urina facilita muito a análise da regulação destes canais, pois podemos avaliar sua expressão sem a necessidade de acessar o tecido renal [38].

Para a avaliação de determinadas proteínas urinárias, algumas técnicas podem ser utilizadas, visando a maior acurácia para isolar essas proteínas. A extração de exossomas é utilizada corriqueiramente para avaliar proteínas que mediam a comunicação intracelular e suas características sugerem que atuam como marcadores de lesão tubular, e, sua quantificação pode ser utilizada como possíveis biomarcadores urinários [39].

Uma alternativa mais simples e menos dispendiosa para a avaliação adequada de proteínas urinárias é a concentração urinária, sendo utilizada mais corriqueiramente e avaliada como um método para estimar a expressão de proteínas expressas em tecido renal [40].

Diversos estudos mostram que, em modelos animais expostos à sepse, foi observado que a alta excreção de sódio urinário e a baixa expressão de transportadores renais foram associados a inflamação e alta concentração de citocinas no tecido renal [41; 42]. O mesmo fenômeno foi associado em modelos de isquemia-reperfusão[43] e a administração de lipopolissacarídeos e modelos de ligadura e punção cecal, onde houve a redução dos transportadores renais na urina [42; 44; 45].

Capacidade de concentração urinária em disfunção renal

A forma mais direta de avaliação da concentração urinária é pela mensuração da osmolalidade urinária. Entretanto, sabemos que este não é um parâmetro facilmente encontrado em grande parte dos serviços públicos de saúde no Brasil. A avaliação da excreção urinária de solutos pode representar uma alternativa à osmolalidade medida, sendo que a estimativa da osmolaridade urinária [46] a partir da concentração de sódio, potássio e ureia na urina já foi proposta previamente. O estudo de Youhanna e colaboradores [46] propõe que a fórmula expressa por (sódio urinário + potássio urinário) x 2 + ureia urinária (todos os solutos em mmol/L) possa resultar em osmolaridade urinária estimada com possível correlação com a osmolalidade urinária medida por osmômetro.

A capacidade de concentração urinária é um dos primeiros parâmetros a se alterar com a progressão da doença renal crônica (DRC) [36; 47]. Em DRC, conforme a depuração de creatinina reduz, a depuração osmolar e a excreção urinária de solutos também se reduzem, o que acontece concomitantemente com o aumento da excreção

de água livre [48], demonstrando a maior diluição da urina excretada com perda de capacidade de concentração e de excreção de solutos.

Em IRA por sepse experimental, a depuração osmolar e a excreção de ureia se reduzem paralelamente à redução na expressão dos transportadores renais de ureia, e estas alterações são mediadas por citocinas inflamatórias [43].

Sabemos ainda que pacientes em UTI com IRA na fase inicial podem apresentar queda da excreção de sódio e cloro urinário antes da elevação da creatinina sérica [49], sugerindo que a redução na excreção de solutos urinários seja um marcador precoce que indique o paciente com maior risco de evoluir com IRA nos próximos dias.

Em pacientes que já apresentaram IRA e que necessitaram de hemodiálise, o desmame da terapia dialítica intermitente é marcado por uma maior excreção urinária de ureia, demonstrando que a capacidade de excretar solutos e concentrar urina pode ser um marcador de recuperação de filtração [50].

Dessa forma, hipotetizamos que em situações de IRA talvez possa haver déficit de concentração urinária e capacidade reduzida de excreção urinária de solutos. Estas alterações talvez aconteçam um pouco mais precocemente do que o início da ascensão de creatinina sérica, podendo ser um marcador de IRA em momento mais oportuno.

A causa da IRA, entretanto, talvez possa ter alguma interferência na excreção urinária de solutos. Sabe-se que em IRA associada à hipoperfusão renal pode haver reabsorção aumentada de solutos como ureia e sódio, com baixa excreção destes metabólitos em urina, fazendo com que suas frações de excreção estejam reduzidas. Valores de fração de excreção de ureia (FEU) menores que 35% e de fração de excreção de sódio (FENa) menores que 1% são considerados típicos de injúria renal aguda por baixa perfusão [51].

Além disso, já foram demonstradas alterações na expressão de transportadores renais de sódio e ureia em situações de inflamação renal reconhecida, como sepse e lesão de isquemia-reperfusão bilateral [42; 45]. Alterações na expressão desses transportadores não pôde ser demonstrada em estudos experimentais em obstruções arteriais unilaterais [42; 52].

Dessa forma, o objetivo principal do presente estudo é avaliar se a capacidade de concentração e excreção urinária de solutos podem ser considerada preditores de IRA. Além disso, objetiva-se avaliar o comportamento da excreção urinária de solutos nas diversas causas de IRA antes de seu diagnóstico clínico, seja por ascensão de creatinina sérica, seja por redução de débito urinário.

OBJETIVOS

Principal

- Avaliar se a disfunção tubular, representada pela capacidade de concentração urinária e excreção urinária de solutos, pode ser preditora de IRA em pacientes críticos com alto risco de IRA;

Secundários

- Comparar a excreção urinária de solutos em pacientes com IRA por diferentes causas, sendo as principais: sepse, baixa perfusão, nefrotoxinas;
- Avaliar a expressão de transportadores de sódio nas urinas dos pacientes expostos à sepse e baixa perfusão que desenvolvem IRA ou não;
- Avaliar a performance na nossa população do índice de risco clínico para IRA utilizado neste estudo;
- Comparar a osmolalidade urinária medida com uma possível osmolaridade urinária estimada com base em solutos urinários mais facilmente disponíveis nos serviços de saúde.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo aprovado sob o número 71676517.4.0000.0068 na Plataforma Brasil, com adendo em parecer de 07 de junho de 2018 número 2.697.901 aprovando a ausência de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi financiado por projeto regular FAPESP nº 2016/21301-7.

Protocolo do estudo

Trata-se de um estudo observacional de coorte prospectiva, em que pacientes de alto risco de desenvolvimento de IRA admitidos em UTIs do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram seguidos por até 7 dias de sua admissão, com coleta de dados e de amostras de urina diárias até que tivessem o diagnóstico de IRA, ou recebessem alta da UTI, ou cumprissem o tempo de 1 semana de avaliação.

Foram incluídos os pacientes adultos (>18 anos) que atingiam critérios de alto risco de IRA conforme o índice clínico proposto por Malhotra e colaboradores [21] (Tabela 2) admitidos em três UTIs diferentes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), um hospital público governamental de porte extra, especializado em serviços terciários e quaternários, localizado na zona oeste da cidade de São Paulo, onde o atendimento dos pacientes é regido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a filosofia da instituição a assistência, o ensino e a pesquisa. O hospital conta com 866 leitos, sendo 96 leitos de UTI. Os pacientes foram triados nas unidades de UTI do Pronto-Socorro (unidade geral, com pacientes clínicos e cirúrgicos), UTI do trauma (pacientes predominantemente cirúrgicos) e na Unidade de Apoio Cirúrgico de recuperação anestésica e pós-operatório. A coleta foi realizada de dezembro de 2017 a dezembro de 2019.

Foram considerados de alto risco para IRA os pacientes que pontuaram ≥5 pontos no índice de risco, conforme sugerido pelos autores do índice [21].

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico atual ou recente (<3 meses) de IRA (conforme os critérios de KDIGO) ou doença renal crônica avançada (definida com o ritmo de filtração glomerular estimado pela fórmula de CKD-EPI <45ml/min/1,73m^2), com transplante renal prévio, com desnutrição proteica presumida por índice de massa corporal (IMC) <19 Kg/m2 (conforme peso referido pelo paciente ou familiar, ou peso estimado pela equipe de cuidados), os pacientes incapazes de coletar urina (diurese em fralda ou espontânea mas que não conseguiam armazenar), em cuidado paliativo exclusivo ou que não desejassem participar do estudo.

A sCr de base utilizada foi definida como a menor sCr nos últimos 3 meses, sem diálise. Em casos em que a sCr ao longo do estudo caía para valores inferiores a 0,3mg/dl em relação à sCr de inclusão no protocolo, o paciente era excluído da análise (considerava-se IRA à entrada).

Foram registrados os dados clínicos, índices de gravidade SAPS 3, SOFA e nrSOFA, análise bioquímica sérica coletada de rotina na UTI (creatinina, ureia, potássio e sódio) e monitorização de débito urinário e balanço hídrico diários por 7 dias. A osmolalidade sérica foi estimada a partir da formula 2 X sódio sérico (em mEq/L) + (ureia sérica (em mg/dL) /6).

Foram coletadas amostras de urina diariamente por 7 dias (ou até alta da UTI óbito, ou diagnóstico de IRA) para dosagens bioquímicas (creatinina, ureia, potássio, sódio e osmolalidade) e para análise posterior de transportadores urinários. As amostras foram armazenadas em nitrogênio líquido, com posterior estoque em *ultrafreezer* a -80ºC.

O diagnóstico de IRA foi feito baseado nos critérios KDIGO [12], com elevação de creatinina sérica (sCr) em 0,3mg/dL em 48h, ou aumento de sCr em 1,5 vez seu valor basal em até 7 dias, ou ainda redução do débito urinário a valor inferior a 0,5ml/Kg/h por ao menos 6 horas.

Nos pacientes que evoluíram com IRA, as amostras analisadas foram aquelas coletadas no dia anterior ao do diagnóstico de IRA clínica (D-1). Nos pacientes que não evoluíram com IRA, as amostras dos cinco primeiros dias foram incluídas (pois não houve IRA após o quinto dia de internação em nosso estudo). Nesses pacientes, a média dos cinco dias foi utilizada para a determinação dos valores séricos e urinários de creatinina, sódio, potássio, ureia e osmolalidade. A média dos cinco primeiros dias

de internação também foi utilizada para a determinação dos valores de SOFA, nrSOFA, diurese e balanço hídrico em quem não apresentou IRA. Para a avaliação dos transportadores urinários, amostras de urina dos cinco primeiros dias de internação foram somadas (*pool*) para cada paciente, e este pool foi utilizado para corrida nos géis de imunoeletroforese de proteínas.

Os pacientes que apresentaram IRA foram divididos conforme a provável causa da IRA em 3 grupos: sepse, baixa perfusão e nefrotoxinas. Todos os pacientes com síndrome da resposta sistêmica secundária a infecção documentada ou presumida foi classificada como pertencentes ao grupo sepse. Pacientes que não apresentavam critérios de sepse e que apresentaram instabilidade hemodinâmica com necessidade de droga vasoativa ao longo da internação ou que foram submetidos a grandes cirurgias com potencial de isquemia renal (como procedimentos vasculares em aorta, por exemplo), foram classificados como pertencentes ao grupo baixa perfusão. Todos os outros pacientes que não foram incluídos nos grupos sepse ou baixa perfusão foram expostos a drogas nefrotóxicas, sendo classificados como pertencentes ao grupo nefrotoxinas. Pacientes que não desenvolveram IRA, mas foram expostos às causas citadas foram também classificados conforme esta divisão, para melhor comparação entre as diferentes exposições, e melhor comparação entre grupos IRA+ e IRA-.

Análise de excreção urinária de solutos

Com base nas concentrações séricas e urinárias de ureia, sódio e creatinina, foram analisados os seguintes parâmetros:

- Excreção urinária de sódio (UVNa), em mEq/dia, e de ureia em 24h (UVU), em g/dia. Calculada a partir da concentração urinária de sódio e ureia e do volume urinário obtido em 24h. Representa a massa de sódio e de ureia excretada neste período (concentração urinária x volume urinário);
- Fração de excreção de sódio (FENa), de potássio (FEK) e de ureia (FEU), em %. Calculadas a partir das concentrações urinárias e séricas dos solutos (sódio, potássio ou ureia) e creatinina (concentração urinária de soluto x concentração plasmática de creatinina / concentração plasmática de soluto x concentração urinária de creatinina) x 100. Representa a depuração do soluto em questão

corrigida pela depuração de creatinina. Representa uma tentativa de correção da excreção de solutos urinários pela função renal e concentração urinária.

- Osmolalidade sérica estimada em mOsm/Kg. Calculada a partir da concentração séricas dos solutos (sódio e ureia) (2 x sódio sérico + ureia sérica / 6). Representa a regulação de água e solutos no sangue.
- Osmolaridade urinária estimada em mmol/L. Calculada a partir da concentração urinária dos solutos (sódio, potássio e ureia) [(sódio urinário + potássio urinário) x 2 + ureia urinária). Representa a regulação de água e solutos na urina
- Excreção de solutos séricos e urinários como uréia e creatinina (uU/sU, uU/uCr e sU/uCr), sódio e creatinina (uNa/uCr), sódio e potássio (uNa+uK) em mEq/L. Calculadas a partir da concentração sérica e urinária dos solutos. Representa uma tentativa de correção da excreção dos solutos pela função renal.

Análise da urina

As urinas coletadas dos pacientes foram imediatamente centrifugadas para remoção de debris, e aliquotadas para armazenamento em nitrogênio líquido, sendo posteriormente transferidas para *ultrafreezer* a -80ºC. Algumas alíquotas foram separadas para análise de sódio, potássio, ureia, creatinina e osmolalidade urinária.

Na urina, as concentrações de sódio e de potassio foram dosadas por eletrodo íon-seletivo, e as de creatinina e de ureia por método colorometrico manual. A osmolalidade foi aferida em osmômetro Knauer (Semi-Micro Osmometer), modelo K7400S.

Para a avaliação da expressão de transportadores renais, concentramos as amostras de urina utilizando um filtro concentrador, conforme melhor explicitado abaixo.

Análise de transportadores urinários - Imunoeletroforese de proteínas

Em pacientes com IRA, estudamos a urina coletada um dia antes do diagnóstico de IRA; em pacientes que não desenvolveram IRA, o *pool* de mistura das amostras de urina do primeiro ao quinto dia de admissão à UTI foi feito para cada

paciente. Amostras de urina (4 mL cada) foram concentradas com Unidades de Filtro Centrífugo (*Merck Millipore, Amicon*®, Alemanha) com centrifugação por tempo suficiente para atingir 250μL para recuperar proteínas acima de 30 KDa. O volume de urina aplicado em cada poço foi o correspondente a 10μg de creatinina urinária. As amostras correram em géis de poliacrilamida e, em seguida foram transferidas por eletroeluição para membranas de fluoreto de polivinilideno (Hybond-P; GE *Healthcare*, Buckinghamshire, Reino Unido). Após o bloqueio com 5% de leite em pó desnatado em solução salina tamponada com Tris, as membranas foram incubadas durante a noite com anticorpos primários contra as proteínas NHE3, ENaC, ROMK e AQP2 (Santa Cruz, CA, EUA). As membranas foram então incubadas com anticorpos secundários conjugados com peroxidase e reveladas por sistema de detecção de quimioluminescência (*Amersham Biosciences*; GE *Healthcare*). O anticorpo anti-NHE3 detectou uma banda de 93 KDa, o anticorpo anti-ENaC detectou uma banda de 60-80 KDa, o anticorpo anti-ROMK detectou uma banda de 42KDa e o anticorpo anti-AQP2 detectou uma banda não-glicosilada de 29 KDa e uma banda glicosilada de 34 a 45 KDa. A expressão semiquantitativa das proteínas foi determinada por densitometria usando o visualizador gráfico *Image J* (https://imagej.nih.gov/ij/). Os transportadores foram avaliados em pacientes com exposição a sepse e a baixa perfusão, com e sem IRA.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média ± desvio padrão (DP) ou como mediana e intervalo interquartil (IQR), conforme apropriado. Variáveis categóricas foram relatadas como número absoluto e proporções.

As comparações entre os grupos foram feitas por meio do pacote compareGroups do programa estatístico RStudio versão 4.0.4 (2021-02-15) (https://www.R-project.org/), que realiza os testes apropriados de comparação entre grupos (teste t, analise de variância, Kruskal-Wallis, Fisher, log-rank) dependendo da distribuição da variável descrita (paramétrica, não-paramétrica ou qualitativa).

Para verificar quais variáveis poderiam predizer a ocorrência de IRA um dia antes do diagnóstico clínico, foi utilizado um modelo de regressão logística binária. Além das variáveis clinicas coletadas, adicionamos termos de interação entre o fator causa da IRA e as variáveis relacionadas aos solutos, para avaliar se a associação

da concentração de um soluto na ocorrência de IRA depende da causa ser sepse, baixa perfusão ou nefrotoxicidade.

A seleção dos preditores foi realizada em etapas. Na primeira etapa, foram aplicados os testes de Mann-Witney e Qui-quadrado e selecionadas as variáveis cujos valores de p nos testes de hipótese foram inferiores a 0,25. Na segunda etapa do processo de seleção, avaliamos possíveis interações entre as variáveis por meio de correlação de Pearson. Em uma terceira etapa, foram aplicados os métodos *forward, backward* e *stepwise-automatic* usando a função R step, em que AIC (critério de informação de Akaike) é o critério de seleção. Escolhemos dentre os modelos propostos aqueles que incluíam variáveis de interesse, ou seja, solutos urinários. Após a geração de um modelo final completo, excluímos algumas variáveis do modelo em um processo de seleção *backward* manual, para avaliar a importância de cada variável. Usamos o teste de razão de verossimilhanças para avaliar o impacto da remoção dessas variáveis.

A análise do desvio residual foi realizada para avaliar o ajuste do modelo completo. Para avaliar a capacidade preditiva dos modelos, construímos uma curva ROC, com a avaliação da estatística-c (também conhecida como valor da área sob a curva ROC).

As sensibilidades e especificidades foram corrigidas aplicando o método de validação cruzada "*leave-one-out*" (já que todos os pacientes foram avaliados como a coorte para elaboração do modelo, e não tínhamos uma nova coorte de validação). Nele, o modelo gerado pelo número total de pacientes (neste caso, 52 pacientes) é testado por 52 vezes em 51 pacientes da amostra (cada vez exclui um paciente diferente). A validação do modelo nessas 52 amostras gera novos valores de sensibilidade e especificidade, com uma nova curva ROC.

Avaliamos a correlação entre a osmolalidade urinária medida e estimada por meio dos coeficientes de Spearman. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Para validar o escore clínico proposto por Malhotra [21] em nossa população, construímos uma curva ROC. Para isso, incluímos 372 pacientes adicionais que não foram considerados na análise principal por apresentarem índices de risco de IRA baixos (<5) na avaliação inicial.

Por último, em uma análise exploratória para verificar quais variáveis poderiam eventualmente predizer o desfecho mortalidade intra-hospitalar também foi utilizado um modelo de regressão logística binária. Como as amostras urinarias foram analisadas conforme a ocorrência de IRA, e não conforme gravidade clínica do paciente, esta análise foi considerada apenas geradora de hipóteses para futuros estudos, não sendo tão detalhada quanto a analise principal do estudo.

Selecionamos como possíveis variáveis preditoras aquelas já sabidamente associadas ao desfecho mortalidade e aquelas associadas a solutos séricos ou urinários cuja diferença entre os grupos sobreviventes e não-sobreviventes apresentasse p-valor menor que 0,05. Utilizamos este corte baixo para o p-valor pelo fato de muitas variáveis apresentarem-se significativas neste valor quando comparados os grupos entre sobreviventes e não-sobreviventes a internação hospitalar. Como não pudemos incluir muitas variáveis em nosso modelo para não o sobrecarregar (devido ao número de pacientes), optamos por testar a inclusão de variáveis clinicas já sabidamente associadas a mortalidade, como um índice de gravidade, idade, causa de IRA (exposição a sepse, isquemia ou apenas nefrotoxicidade) e sódio sérico. Além disso, incluímos uma variável representando a excreção de solutos, corrigindo para a presença de IRA ou não.

A escolha do índice de gravidade (dentre SAPS, SOFA, nrSOFA ou índice de risco clinico de IRA) e da variável representante da excreção de solutos (dentre concentração de sódio urinário, fração de excreção de sódio, relação sódio urinário / creatinina urinária, sódio + potássio urinários, fração de excreção de ureia e relação ureia urinária / creatinina urinária) foi baseada no AIC do modelo final incluindo cada uma das possibilidades.

RESULTADOS

Características dos pacientes analisados tendo a IRA como desfecho.

Durante o período de triagem (05/12/2017 a 09/12/2019), 2208 pacientes foram analisados para inclusão no protocolo. A maior parte dos pacientes foi excluída por IRA prévia ou atual (n=1259), em que 796 pacientes admitidos na UTI apresentaram IRA atual e 463 pacientes que apresentaram IRA recente em até 3 meses anteriores a admissão. Outros pacientes foram excluídos por disfunção renal crônica com eGFR <45ml/min/1,73m^3 (n=223), transplante renal prévio (n=53) e outras causas, detalhadas na Figura 4.

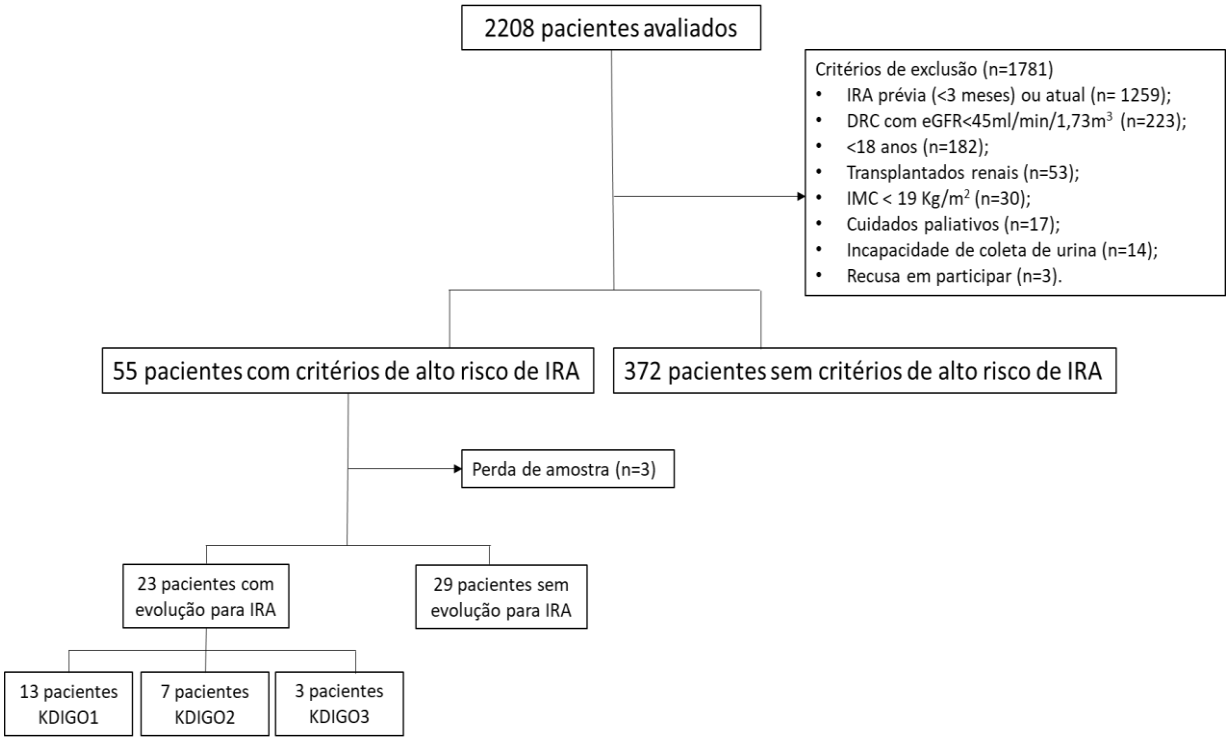

Figura 4 - Fluxograma de seleção dos pacientes no protocolo. Legenda - IRA: Injúria renal aguda, DRC: doença renal crônica, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea; KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes.

Dentre os 427 pacientes que não apresentavam critérios de exclusão, 372 pacientes não atingiram critérios de alto risco para IRA, e os outros 55 pacientes foram incluídos no protocolo. Ao longo do seguimento, 3 pacientes foram excluídos por perda das amostras urinárias. Ao todo, foram analisados 52 pacientes, sendo que 23 evoluíram com IRA (44,2%), dentre os quais 13 pacientes desenvolveram estágio 1 (56,5%), 7 pacientes estágio 2 (30,4%) e 3 pacientes estágio 3 (13%). A maioria dos

pacientes desenvolveu IRA no segundo dia após a admissão na UTI (61%), e nenhum paciente desenvolveu IRA após os primeiros 5 dias de admissão na UTI.

A prevalência de comorbidades foi semelhante entre os pacientes que desenvolveram ou não IRA. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi observada em 63,5% dos pacientes, diabetes mellitus (DM) em 19,2%, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 7,7%, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em 3,8%, neoplasias ativas em 7,7%, doença cerebrovascular em 11,5% e doença vascular periférica (DVP) em 5,8% dos participantes.

A análise dos dados demográficos e bioquímicos desses 52 pacientes foi realizada e a Tabela 1 demonstra os dados clínico-demográficos dos pacientes incluídos no projeto.

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA, São Paulo, 2021.

	Total (N=52)	*IRA+ (N=23)*	*IRA- (N=29)*	*p-valor*
Idade (anos) &	*57,5 [46,0; 65,8]*	*57,0 [45,5; 67,0]*	*58 ,0[47,0; 65,0]*	*0,956*
Sexo masculino	*21 (40,4)*	*12 (52,2)*	*9 (31,0)*	*0,208*
Cor				*0,696*
Branco	*40 (76,9)*	*19 (82,6)*	*21 (72,4)*	
Negro	*8 (15,4)*	*3 (13,0)*	*5 (17,2)*	
Pardo	*4 (7,7)*	*1 (4,4)*	*3 (10,3)*	
Peso (Kg)&	*64,5 [57,5; 75,0]*	*65,0 [60,0; 75,5]*	*64,0 [56,0; 70,0]*	*0,586*
Índice de massa corporal (Kg/m²)&	*23,4 [21,4; 25,6]*	*23,4 [21,1; 27,7]*	*23,4 [21,5; 25,4]*	*0,747*
Comorbidades				
HAS	*33 (63,5)*	*14 (60,9)*	*19 (65,5)*	*0,956*
DM	*10 (19,2)*	*5 (21,7)*	*5 (17,2)*	*0,734*
ICC	*4 (7,7)*	*2 (8,7)*	*2 (6,9)*	*1,000*
Asma / DPOC	*2 (3,8)*	*-*	*2 (6,9)*	*0,497*
HIV	*-*	*-*	*-*	
Ca ativo	*4 (7,7)*	*1 (4,4)*	*3 (10,3)*	*0,621*
AVC prévio	*6 (11,5)*	*3 (13)*	*3 (10,3)*	*1,000*
DVP	*3 (5,8)*	*1 (4,4)*	*2 (6,9)*	*1,000*
Drogadição	*2 (3,8)*	*2 (8,7)*	*0*	*0,191*
*SAPS3 score & **	*50,1 ± 16,2*	*55,3 ± 16,7*	*46,0 ± 14,9*	*0,043*
*SOFA score # **	*2,0[1,0; 5,0]*	*4,0 [2,5; 6,5]*	*1,0 [0,0; 2,0]*	*<0,001*
*nrSOFA # **	*2,0 [1,0; 4,2]*	*4,0 [2,5; 6,5]*	*1,0 [0,0; 2,3]*	*<0,001*
Score clínico de risco &	*5 [5-8]*	*7 [5-8]*	*5 [5-7]*	*0,215*
Noradrenalina (µg/kg/min) &	*0,00 [0,00; 0,08]*	*0,04 [0,00; 0,14]*	*0,00 [0,00; 0,08]*	*0,212*
Ventilação mecânica&	*34 (65,4)*	*18 (78,3)*	*16 (55,2)*	*0,149*
eGFR basal (ml/min/1,73m²)	*116 ± 30*	*114 ± 32,6*	*118 ± 28,4*	*0,68*
Creatinina sérica basal (mg/dL)	*0,56 [0,49; 0,71]*	*0,57 [0,53; 0,78]*	*0,56 [0,43; 0,66]*	*0,17*
Diurese (ml/kg/h) #	*0,86 [0,69; 1,21]*	*0,80 [0,70; 1,30]*	*0,90 [0,70; 1,20]*	*0,417*

continua

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA, São Paulo, 2021.

conclusão

	Total (N=52)	*IRA+ (N=23)*	*IRA- (N=29)*	*p-valor*
Balanço hídrico (mL/24h) #	*229 [-435; 717]*	*230 [-198; 736]*	*111 [-495; 675]*	*0,343*
*Creatinina sérica (mg/dL) # **	*0,63 [0,57; 0,83]*	*0,69 [0,61; 0,93]*	*0,59 [0,52; 0,75]*	*0,027*
*Ureia sérica (mg/dL) # **	*26,5 [19,8; 38,2]*	*37,0 [24,0; 44,0]*	*21,0 [18,0; 28,0]*	*0,004*
Sódio sérico (mEq/L) #	*142 [139; 144]*	*143 [139; 146]*	*141 [139; 143]*	*0,313*
Potássio sérico (mEq/L) #	*3,89 ± 0,45*	*3,92 ± 0,54*	*3,86 ± 0,36*	*0,653*
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg) #	*290,0 ± 12,0*	*292 ,0 ± 13,1*	*288,0 ± 10,9*	*0,295*
Relação ureia sérica / creatinina sérica #	*39,1 [30,5; 52,6]*	*42,3 [33,3; 61,9]*	*34,7 [29,4; 51,8]*	*0,2*
Creatinina urinária (g/L) #	*1,10 [0,75; 1,47]*	*0,90 [0,80; 1,50]*	*1,10 [0,70; 1,50]*	*0,678*
Ureia urinária (g/L) #	*12,5 [9,5; 17,3]*	*13,5 [8,1; 18,4]*	*12,4 [9,9;15,7]*	*0,963*
Sódio urinário (mEq/L) #	*84,1 [34,5;135,0]*	*59,5 [23,0; 109,8]*	*90,0 [52,5; 146,7]*	*0,067*
Potássio urinário (mEq/L) #	*51,8 ± 26,9*	*56,7 ± 30,7*	*47,9 ± 23,3*	*0,261*
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	*603,0 ± 246,0*	*593,5 ± 261,3*	*611,4 ± 237,7*	*0,8*
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	*520,0 ± 181,0*	*494 ,0 ± 177,3*	*540,7 ± 185,0*	*0,36*
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	*17,6 [11,3; 25,6]*	*18,0 [9,6; 29,8]*	*17,5 [13,1; 24,4]*	*0,927*
Fração de excreção de ureia (%) #	*32,4 ± 12,5*	*30,4 ± 14,1*	*34,0 ± 11,1*	*0,313*
Relação ureia urinária / creatinina urinária #	*11,8 [9,4;16,9]*	*13,2 [8,4;20,4]*	*11,4 [10,6;15,8]*	*0,811*
Excreção de sódio urinário (g/24h) #	*104,0 [46,6; 168]*	*103,0 [34,6; 135,5]*	*126,3 [52,7; 286,4]*	*0,107*
Fração de excreção de sódio (%) #	*0,35 [0,18; 0,66]*	*0,24 [0,14; 0,56]*	*0,39 [0,23; 0,86]*	*0,182*
*Relação sódio urinário / creatinina urinária #**	*77,1 [38,9; 138,0]*	*55,1 [20,6; 121,8]*	*95,8 [52,0; 174,4]*	*0,035*
Sódio urinário + potássio urinário#	*133,0 [105,0; 177,0]*	*133,0 [98,4; 172,0]*	*137,0 [108,0; 187,0]*	*0,362*
Fração de excreção de potássio (%)#	*7,9 [5,4; 10,9]*	*9,5 [6,8; 11,7]*	*7,0 [5,0; 9,2]*	*0,053*
Uso de diurético	*3 (5,8)*	*1 (4,4)*	*2 (6,9)*	*1,000*
Uso de vasopressina	*2 (3,8)*	*1 (4,4)*	*1 (3,5)*	*1,000*
Uso de inibidor de SRAA	*7 (13,7)*	*3 (13,0)*	*4 (14,3)*	*1,000*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
Dados do grupo IRA+ avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA; dados do grupo IRA- considerando a média dos primeiros cinco dias;
& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);
* p<0,05 entre os grupos
Legenda: IRA: injúria renal aguda, HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

Dos pacientes analisados, 55,8% evoluíram sem IRA ao longo dos primeiros 7 dias de internação na UTI. Dentre os 23 pacientes que evoluíram com IRA, a principal causa foi IRA puramente nefrotóxica (43,5%), seguida por sepse (34,8%) e IRA por baixa perfusão (21,7%). Pacientes com sepse e outras possíveis causas associadas foram interpretados como IRA por sepse. Pacientes com IRA por baixa perfusão e uso de nefrotoxinas foram interpretados como IRA por baixa perfusão, conforme descrito previamente.

O diagnóstico de IRA aconteceu pelo critério KDIGO de ascensão de sCr em 52,5% e pelo critério de diurese em 47,8% dos pacientes.

A mortalidade intra-hospitalar total foi de 12 pacientes (23%), sendo 4 pacientes sem IRA (13,8%) e 8 com IRA (34,8%), conforme demonstrado na Tabela 2. Não houve diferença na exposição a sepse, baixa perfusão ou apenas nefrotoxicidade entre pacientes que desenvolveram IRA ou não.

Tabela 2 - Características dos pacientes estudados e desfechos conforme presença ou não de IRA. São Paulo, 2021.

	Todos (N=52)	*IRA (N=23)*	*SEM IRA (N=29)*	*p-valor*
Exposição				*0,754*
Nefrotoxina	*21 (40.4)*	*10 (43.5)*	*11 (37.9)*	
Sepse	*17 (32.7)*	*8 (34.8)*	*9 (31)*	
Baixa perfusão	*14 (26.9)*	*5 (21.7)*	*9 (31)*	
Tempo de internação (dias)	*14,0 [7,75; 28,2]*	*16,0 [10,0; 44,5]*	*13,0 [7,00; 27,0]*	*0,210*
Pós operatório	*38 (73,1)*	*17 (73,9)*	*21 (72,4)*	*1,000*
Mortalidade	*12 (23,1)*	*4 (34,8)*	*8 (13,8)*	*0,146*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];

Apenas dois pacientes do grupo IRA- e um paciente do grupo IRA+ usaram diuréticos durante o estudo. A interferência do uso de diuréticos na excreção urinária de sódio não pode ser avaliada, portanto, por conta do pequeno número de eventos. A excreção de sódio em pacientes com e sem o uso de diuréticos não é diferente (p=0,252).

Capacidade de concentração urinária e excreção urinária de solutos como preditores de IRA em pacientes críticos com alto risco de IRA - Modelos matemáticos

A osmolalidade urinaria medida, a osmolaridade urinaria estimada e a excreção de ureia urinaria (concentração urinaria de ureia, excreção diária de ureia, fração de excreção de ureia e relação ureia / creatinina urinaria) não foram diferentes entre os grupos IRA+ e IRA-, e não foram consideradas como potenciais preditores de IRA na seleção dos modelos de regressão logística.

A exposição a sepse, baixa perfusão ou nefrotoxicidade também não foi preditor para IRA, e não causou interferência na excreção de solutos, pois os termos de interação entre o fator exposição e os solutos não se mostraram importantes nos modelos.

Tanto a relação sódio/creatinina urinários quanto a concentração urinaria de sódio foram considerados possíveis preditores. A relação sódio/creatinina urinários se demonstrou bastante diferente entre os grupos IRA+ e IRA-, mais até que a concentração urinaria de sódio isolada. Por isso, optamos por utilizar relação sódio/creatinina urinários como principal variável representante de soluto urinário em nosso modelo. Por conta do pequeno número de pacientes avaliados, a seleção de variáveis teve que ser restrita, para não sobrecarregar o modelo de regressão.

Três modelos diferentes foram selecionados: O modelo 1, mais completo, incluiu o índice nrSOFA, a creatinina sérica (sCr) basal e relação sódio / creatinina urinários (uNa/uCr) como preditores para a ocorrência de IRA. O modelo 2 incluiu apenas o nrSOFA e a sCr basal, para avaliar a importância de uNa/uCr no modelo, e o modelo 3 incluiu apenas nrSOFA e uNa/uCr, para avaliar a importância da sCr basal. Os valores do critério de informação de Akaike, importante para a seleção do modelo, estão descritos na Tabela 3 abaixo. Quanto menor o valor do AIC, melhor o modelo prediz o desfecho.

Tabela 3 - Critério de informação de Akaike em diferentes modelos matemáticos. São Paulo, 2021

	Modelo 1	***Modelo 2***	***Modelo 3***
	nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr	nrSOFA+sCr basal	*nrSOFA+ uNa/uCr*
AIC	54,15	55,73	55,16

Legenda: nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, sCr: creatinina sérica, uNa: sódio urinário, uCr: creatinina urinária, AIC: critério de informação de Akaike.

As estimativas e os erros padrão de cada modelo são descritos na Tabela 4, e as razões de probabilidades (OR) e os intervalos de confiança de 95% são mostrados na Tabela 5.

Tabela 4 - Estimativa e erro padrão em relação aos modelos de regressão logística múltipla desenvolvidos para verificar a associação de variáveis clínicas como preditores de IRA, avaliando todos os 52 pacientes incluídos. São Paulo, 2021.

	Modelo 1			*Modelo 2*			*Modelo 3*		
	Estimado	*SE*	*p-valor*	*Estimado*	*SE*	*p-valor*	*Estimado*	*SE*	*p-valor*
(Intercepto)	*-2,62*	*1,23*	*0,030*	*-3,51*	*1,18*	*0,003*	*-1,035*	*0,703*	*0,141*
nrSOFA	*0,58*	*0,18*	*0,001*	*0,6*	*0,18*	*0,001*	*0,555*	*0,174*	*0,001*
sCr basal	*2,44*	*1,5*	*0,103*	*2,43*	*1,5*	*0,103*	*-*	*-*	*-*
uNa/uCr	*-0,009*	*0,006*	*0,110*	*-*	*-*	*-*	*-0,008*	*0,005*	*0,099*

Legenda: SE: Erro padrão; nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, sCr: creatinina sérica (em mg/dL), uNa/uCr: relação sódio urinário / creatinina urinária.

Tabela 5 - Razões de probabilidades e intervalo de confiança de 95% em relação ao modelo de regressão logística múltipla desenvolvida para verificar a associação clínica das variáveis como preditores de IRA, considerando todos os 52 pacientes incluídos. São Paulo, 2021.

	Modelo 1		***Modelo 2***		***Modelo 3***	
	nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr (AIC: 54,15) Estatística-c depois do ajuste leave one out: 0,828 (IC 95% = 0,696-0,940)		*nrSOFA+sCr basal (AIC: 55,73) Estatística-c depois do ajuste leave one out: 0,814 (IC 95% = 0,685-0,933)*		*nrSOFA+ uNa/uCr (AIC: 55,16) Estatística-c depois do ajuste leave one out: 0,822 (IC 95% = 0,69 – 0,93)*	
	OR	*IC 95%*	*OR*	*IC 95%*	*OR*	*IC 95%*
Intercepto	*0,07*	*(0,005 - 0,69)*	*0,03*	*(0,002 - 0,24)*	*0,35*	*(0,08 - 1,35)*
nrSOFA	*1,78*	*(1,31 - 2,70)*	*1,82*	*(1,35 - 2,72)*	*1,74*	*(1,29 - 2,59)*
sCr basal	*11,5*	*(0,73 - 308,20)*	*11,39*	*(0,77 - 310,82)*	*-*	*-*
uNa/uCr	*0,99*	*(0,98 - 1,00)*	*-*	*-*	*0,99*	*(0,98 - 1,00)*

Legenda: SE: Erro padrão; nr SOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, sCr: creatinina sérica (em mg/dL), uNa/uCr: relação sódio urinário / creatinina urinária em D-1 (um dia antes do diagnóstico de IRA), AIC: critério de informação de Akaike, IC: intervalo de confiança, OR: razão de probabilidade.

O Modelo 1 (nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr) mostrou ser um bom preditor de IRA, com a área sobre a curva ROC 0.873 (IC 95% 0.759 - 0.969). Depois do ajuste de validação cruzada "*leave-one-out*", a área sobre a curva ROC foi 0.828 (IC 95% = 0.696 - 0.940) (Figura 5). O modelo 2 (nrSOFA+sCr basal) apresentou valor de área sobre a curva ROC de 0.851 (IC 95%= 0.732, 0.946), reduzida para 0.814 (IC 95%= 0.685 - 0.933) depois da validação cruzada "*leave-one-out*", (Figura 6). O modelo 3 (nrSOFA+ uNa/uCr) apresentou valor de área sobre a curva ROC de 0,859 (IC 95% = 0,757 - 0,952), reduzida para 0,822 (IC 95% = 0,69 – 0,93) após a correção pelo "*leave-one-out*" (figura 7).

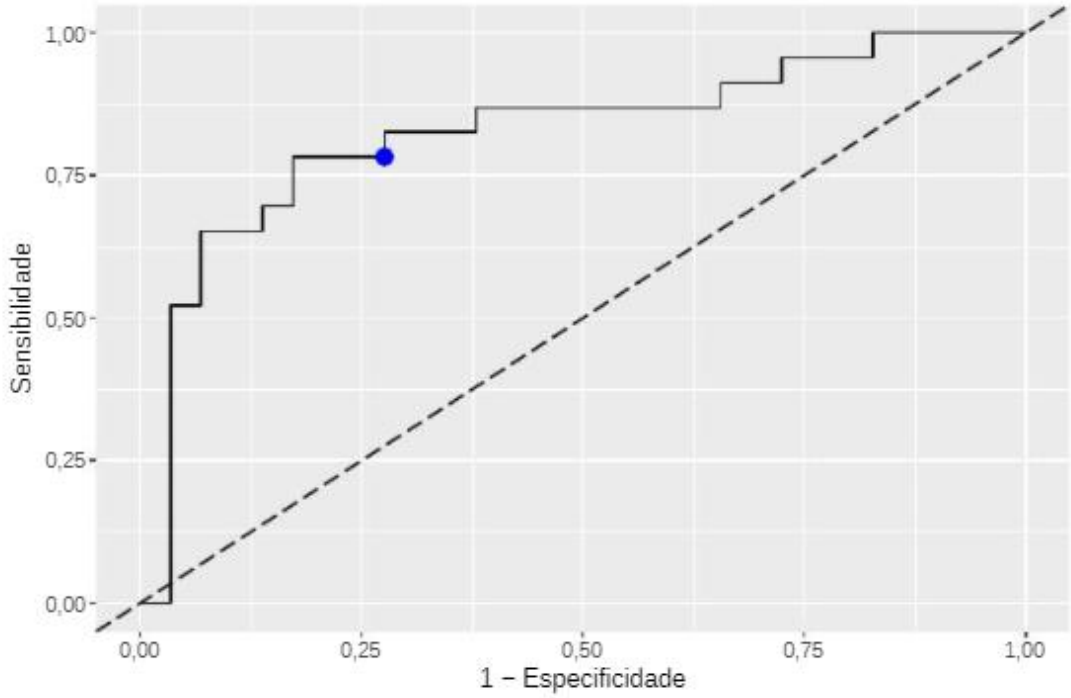

Figura 5 - Curva ROC para o modelo 1 (nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada "leave-one-out. C-statistic = 0,828 (IC 95% = 0,696 – 0,940).

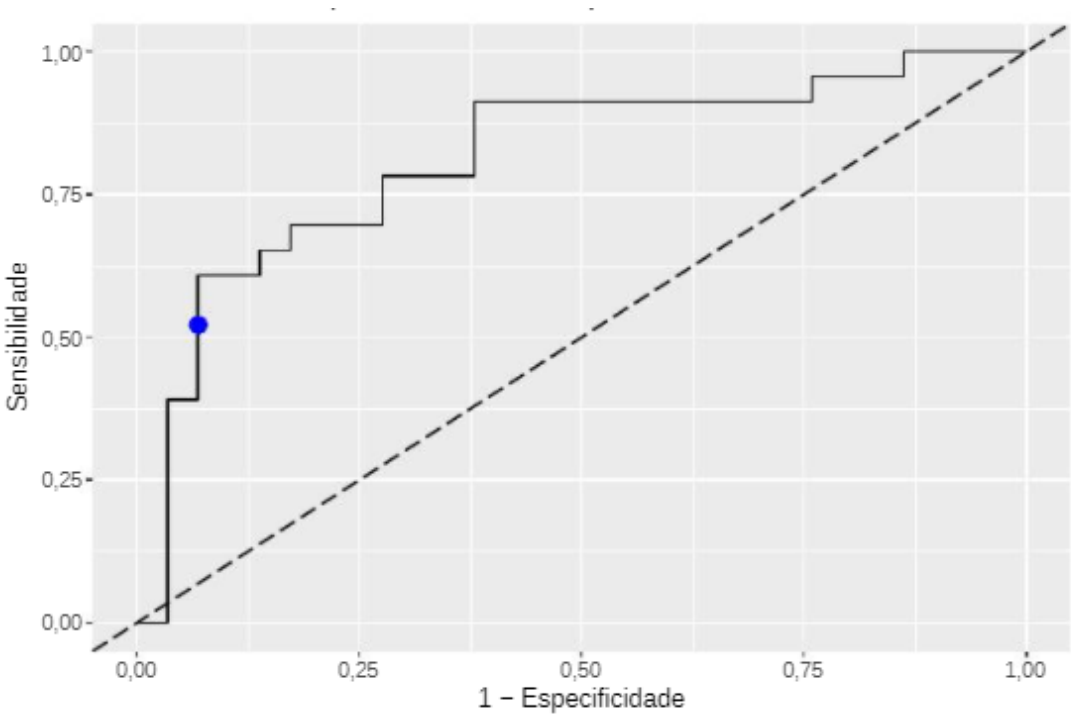

Figura 6 - Curva ROC para o modelo 2 (nrSOFA+sCr basal como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada "leave-one-out". C-statistic = 0,814 (IC 95% = 0,685 – 0,933).

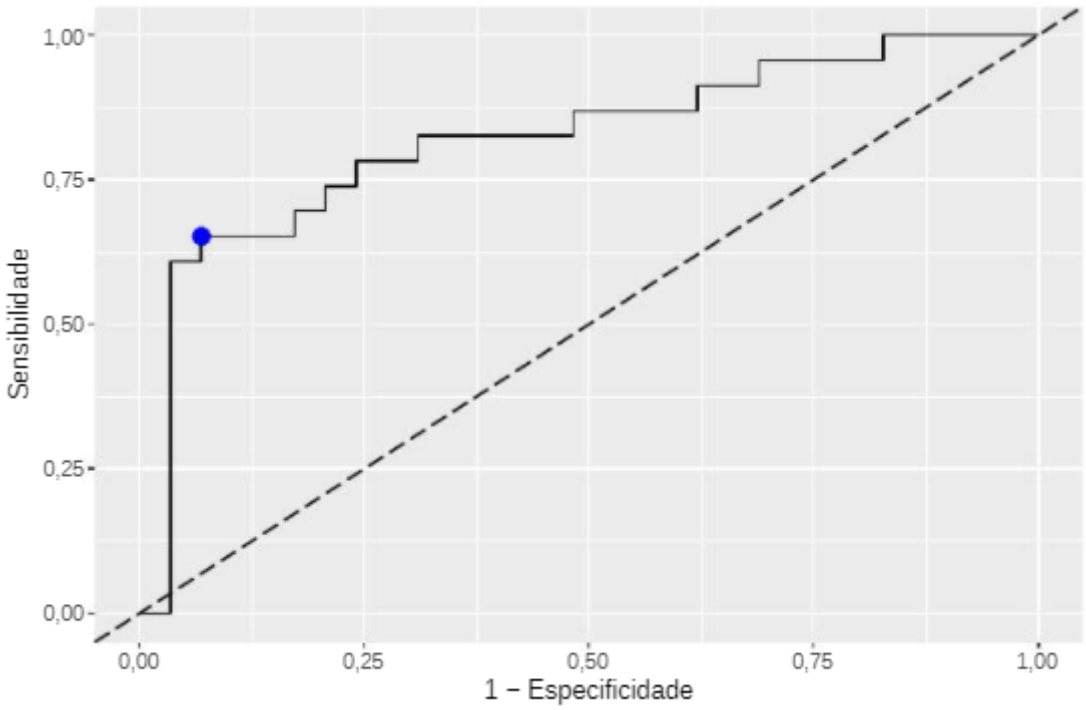

Figura 7 - Curva ROC para o modelo 3 (nrSOFA+uNa/uCr como preditores de IRA), ajustado no método de validação cruzada "leave-one-out". C-statistic = 0,822 (IC 95% = 0,694 – 0,934).

O teste de razão de verossimilhanças foi testado para a remoção das variáveis uNa/uCr e sCr basal. Quanto menor o p-valor deste teste, pior é a predição de um modelo sem essa variável (pior é o modelo com a remoção, mostrando que a variável era importante para a predição do desfecho IRA).

O p-valor do teste de razão de verossimilhanças para a remoção da variável uNa/uCr em comparação com o modelo completo foi de 0,058. O p-valor do teste de razão de verossimilhanças para a remoção da variável sCr basal em comparação com o modelo completo foi de 0,083.

Desta forma, quando comparamos os modelos, o modelo com menor AIC e maior estatística-c (ou seja, com melhor poder de predição) é realmente o modelo completo (nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr). A sensibilidade deste modelo para a predição de IRA foi de 83% em nossa população, com especificidade de 72%.

Quando comparamos os modelos 2 e 3, tanto o menor AIC, quanto o maior valor da estatística-c, quanto o menor p-valor do teste de razão de verossimilhanças em comparação ao modelo completo nos mostram que, em nossa população, a variável uNa/uCr apresentou maior poder preditor do desfecho IRA que a variável sCr basal.

Um paciente foi identificado como fora da curva em nossa população, pois apesar de ter apresentado doença grave, não apresentou IRA. Os modelos finais sem esse paciente específico não são diferentes dos modelos completos, contendo todos os pacientes, apresentados anteriormente. Os modelos sem esse paciente específico são melhor descritos na tabela 6, apenas para fins de comparação.

Tabela 6 - Estimativa, erro padrão, razão de probabilidade e intervalo de confiança de 95% em relação aos modelos de regressão logística múltipla desenvolvidos para verificar a associação de variáveis clínicas com IRA como desfecho, excluindo um paciente fora da curva que apresentava doença grave, mas não teve IRA. São Paulo, 2021.

	Modelo 1 (sem paciente fora da curva) *nrSOFA+sCr basal+uNa/uCr* *(AIC: 45,62)* *Estatística-c depois do ajuste leave one out: 0,904 (IC 95% = 0,812 - 0,975)*				
	Estimado	*SE*	*p-valor*	*OR*	*95% IC*
(Intercepto)	*-2,89*	*1,35*	*0,034*	*0,056*	*(0,003 - 0,649)*
nrSOFA	*0,88*	*0,26*	*0,001*	*2,395*	*(1,558 - 4,445)*
sCr basal	*2,28*	*1,6*	*0,153*	*9,739*	*(0,518 - 321,922)*
uNa/uCr	*-0,012*	*0,006*	*0,061*	*0,989*	*(0,975 - 0,999)*

Legenda: SE: Erro padrão; OR: razão de probabilidade, IC: intervalo de confiança, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, sCr: creatinina sérica (em mg/dL), uNa/uCr: relação sódio urinário / creatinina urinária

Excreção urinária de solutos em conforme as diferentes exposições a sepse, baixa perfusão e nefrotoxicidade

Na população total estudada, 17 pacientes apresentaram exposição a sepse, ou seja, apresentavam síndrome da resposta sistêmica secundária a infecção documentada ou presumida. Aqueles sem sepse e com presença de instabilidade hemodinâmica com necessidade de droga vasoativa ao longo da internação, ou que foram submetidos a grandes cirurgias com potencial de isquemia renal, foram considerados expostos a baixa perfusão. De nossa amostra total, 14 pacientes pertenceram a este grupo. Todos os outros pacientes que não foram incluídos nos grupos sepse ou baixa perfusão foram expostos a drogas nefrotóxicas. Esses 21 pacientes foram considerados expostos a nefrotoxicidade. As características da população estudada conforme as categorias de exposição estão demonstradas na Tabela 7 (inclui pacientes com IRA e sem IRA).

Tabela 7 - Características dos pacientes estudados, conforme exposição. São Paulo, 2021.

	Baixa perfusão (N=14)	Nefrotoxina (N=21)	Sepse (N=17)	p-valor
Idade (anos)	56,0 [38,8;62,0]	59,0 [48,0;65,0]	57,0 [48,0;72,0]	0,735
Sexo				0,912
Feminino	9 (64,3)	12 (57,1)	10 (58,8)	
Masculino	5 (35,7)	9 (42,9)	7 (41,2)	
Cor				0,133
Branco	9 (64,3)	19 (90,5)	12 (70,6)	
Negro	4 (28,6)	2 (9,5)	2 (11,8)	
Pardo	1 (7,1)	0	3 (17,6)	
Peso (Kg)&	66,0 [58,2;80,0]	62,0 [60,0;75,0]	65,0 [56,0;65,0]	0,697
IMC (Kg/m²)&	22,5 [20,7;29,0]	24,2 [22,5;26,1]	22,6 [20,8;25,1]	0,5
Comorbidades				
HAS	6 (42,9)	13 (61,9)	14 (82,4)	0,074
DM	2 (14,3)	4 (19)	4 (23,5)	0,906
ICC	0	1 (4,8)	3 (17,6)	0,219
Asma / DPOC	0	1 (4,8)	1 (5,9)	1,000
HIV	0	0	0	
Ca ativo	1 (7,1)	2 (9,5)	1 (5,9)	1,000
AVC prévio	0	2 (9,5)	4 (23,5)	0,154
DVP	1 (7,1)	0	2 (11,8)	0,264
Drogadição	0	1 (4,8)	1 (5,9)	1,000
SAPS3 score&	52,1 (17,5)	47,7 (14,2)	51,5 (18,1)	0,679
SOFA #	3,00 [1,00;5,75]	2,00 [0,00;3,00]	3,00 [2,00;5,00]	0,183
nrSOFA#	2,45 [1,00;4,62]	2,00 [0,00;3,00]	3,00 [2,00;5,00]	0,182
Score clínico de risco &	5,00 [5,00;7,00]	5,00 [5,00;6,00]	7,00 [5,00;8,00]	0,075
Noradrenalina (µg/kg/min) &	0,03 [0,00;0,08]	0,00 [0,00;0,12]	0,00 [0,00;0,08]	0,573
Ventilação mecânica&	10 (71,4)	15 (71,4)	9 (52,9)	0,44
eGFR basal (ml/min/1,73m²)	114 (31,0)	115 (31,0)	119 (29,7)	0,914
Creatinina sérica basal (mg/dL)	0,56 [0,52;0,91]	0,55 [0,50;0,68]	0,57 [0,40;0,71]	0,598
Diurese (ml/k/h) #	0,95 [0,71;1,21]	0,79 [0,69;1,11]	0,92 [0,67;1,28]	0,832
Volume urinário (ml/24h) #	1451 [1190;1750]	1370 [1000;1600]	1420 [1000;1975]	0,865
Balanço hídrico (mL/24h) #	229 [-522,00;434]	15,0 [-314,00;759]	337 [-495,00;732]	0,667
Creatinina sérica (mg/dL) #	0,60 [0,58;0,92]	0,66 [0,59;0,83]	0,63 [0,50;0,83]	0,731
Ureia sérica (mg/dL) #	27,0 [17,8;37,8]	26,0 [20,0;29,0]	27,0 [19,0;43,0]	0,831
Sódio sérico (mEq/L) #	140 [139;144]	143 [141;144]	141 [139;149]	0,554
Potássio sérico (mEq/L) #	3,99 (0,51)	3,85 (0,34)	3,85 (0,52)	0,603
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg) #	289 (14,3)	291 (10,0)	290 (12,8)	0,891
Relação ureia sérica / creatinina sérica #	35,4 [34,0;51,4]	39,3 [25,7;50,9]	43,3 [31,0;61,9]	0,619
Creatinina urinária (g/L) #	1,05 [0,80;1,35]	1,10 [0,90;1,46]	0,80 [0,60;1,60]	0,413
Ureia urinária (g/L) #	13,1 [9,72;16,2]	12,6 [8,50;18,0]	11,7 [9,80;16,4]	0,963
Sódio urinário (mEq/L) #	86,8 [53,4;104]	84,6 [48,0;170]	69,0 [21,9;135]	0,586
Potássio urinário (mEq/L) #	42,5 (14,3)	51,2 (28,3)	60,3 (31,3)	0,186
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	577 (199)	647 (304)	571 (202)	0,58
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	506 (166)	546 (222)	500 (140)	0,711
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	16,4 [11,9;26,1]	16,1 [12,3;25,9]	19,0 [11,3;24,6]	0,978

continua

Tabela 7 - Características dos pacientes estudados, conforme exposição. São Paulo, 2021.

conclusão

	Baixa perfusão (N=14)	*Nefrotoxina (N=21)*	*Sepse (N=17)*	*p-valor*
Fração de excreção de ureia (%) #	*31,7 (9,68)*	*33,2 (12,7)*	*32,1 (14,8)*	*0,939*
Relação ureia urinária / creatinina urinária #	*11,8 [10,1;15,1]*	*11,1 [8,40;16,3]*	*13,7 [11,2;19,3]*	*0,644*
Excreção de sódio urinário (g/24h) #	*123 [99,3;135]*	*103 [48,3;188]*	*67,7 [39,5;158]*	*0,743*
Fração de excreção de sódio (%) #	*0,42 [0,18;0,63]*	*0,35 [0,24;0,78]*	*0,26 [0,12;0,48]*	*0,541*
Relação sódio urinário / creatinina urinária #	*85,1 [42,4;127]*	*72,3 [53,5;135]*	*55,1 [32,3;191]*	*0,873*
Sódio urinário + potássio urinário#	*132 [102;146]*	*137 [108;201]*	*134 [97,2;182]*	*0,638*
Fração de excreção de potássio (%)#	*6,58 [4,99;8,81]*	*7,49 [5,73;11,7]*	*9,75 [7,20;11,3]*	*0,159*
Uso de diurético	*1 (7,1)*	*0*	*2 (11,8)*	*0,264*
Uso de vasopressina	*1 (7,1)*	*0*	*1 (5,9)*	*0,509*
Uso de inibidor de SRAA	*2 (14,3)*	*1 (4,8)*	*4 (25)*	*0,261*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
Dados do grupo IRA avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA; dados do grupo SEM IRA considerando a média dos primeiros cinco dias;
& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);
* p<0,05 entre os grupos
Legenda: IRA: injúria renal aguda, IMC: índice de massa corpórea, HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

Dos 52 pacientes incluídos no estudo, 23 desenvolveram IRA, sendo 8 dos 17 pacientes expostos à sepse, 10 dos 21 pacientes expostos à nefrotoxinas e 5 dos 14 pacientes expostos à baixa perfusão. A tabela 8 mostra as características avaliadas nos pacientes com IRA de acordo com sua exposição.

Tabela 8 - Características dos pacientes que desenvolveram IRA, conforme causa de IRA. São Paulo, 2021.

	Baixa perfusão (N=5)	*Nefrotoxina (N=10)*	*Sepse (N=8)*	*p-valor*
Idade (anos)	*62,4 (10,6)*	*52,8 (16,8)*	*51,9 (20,7)*	*0,528*
Sexo				*0,326*
Feminino	*3 (60)*	*6 (60)*	*2 (25)*	
Masculino	*2 (40)*	*4 (40)*	*6 (75)*	
Cor				*0,817*
Branco	*4 (80)*	*9 (90)*	*6 (75,0)*	
Negro	*1 (20)*	*1 (10)*	*1 (12,5)*	
Pardo	*0*	*0*	*1 (12,5)*	

continua

Tabela 8 - Características dos pacientes que desenvolveram IRA, conforme causa de IRA. São Paulo, 2021.

conclusão

	Baixa perfusão (N=5)	*Nefrotoxina (N=10)*	*Sepse (N=8)*	*p-valor*
Comorbidades				
HAS	*2 (40)*	*7 (70)*	*5 (62,5)*	*0,491*
ICC	*0*	*0*	*2 (25)*	*0,150*
Ca ativo	*0*	*0*	*1 (12,5)*	*0,565*
AVC prévio	*0*	*1 (10)*	*2 (25)*	*0,571*
DVP	*1 (20)*	*0*	*0*	*0,217*
Drogadição	*0*	*1 (10)*	*1 (12,5)*	*1,000*
SAPS3 score&	*64,0 (10,2)*	*47,4 (17,0)*	*59,6 (16,7)*	*0,125*
SOFA#	*6,80 (2,77)*	*3,60 (2,55)*	*4,75 (1,98)*	*0,077*
nrSOFA#	*6,40 (2,70)*	*3,60 (2,55)*	*4,75 (1,98)*	*0,127*
Score clinico de risco&	*8,00 [7,00;8,00]*	*5,00 [5,00;6,50]*	*7,00 [5,00;8,00]*	*0,274*
Noradrenalina (µg/kg/min) &	*0,00 [0,00;0,06]*	*0,10 [0,01;0,16]*	*0,00 [0,00;0,05]*	*0,269*
Ventilação mecânica&	*4 (80)*	*9 (90)*	*5 (62,5)*	*0,463*
eGFR basal (ml/min/1,73m²)	*96,1 (27,9)*	*116 (33,7)*	*123 (33,2)*	*0,360*
Creatinina sérica basal (mg/dL)	*0,69 [0,58; 0,98]*	*0,54 [0,50; 0,65]*	*0,64 [0,54; 0,75]*	*0,151*
Diurese (ml/k/h) #	*0,95 [0,80;1,25]*	*0,80 [0,70;1,38]*	*0,70 [0,56;0,85]*	*0,396*
Volume urinário (ml/24h)#	*1400 [1120;1800]*	*1420 [1050;2000]*	*1100 [800;1555]*	*0,544*
Balanço hídrico (mL/24h) #	*195 (672)*	*269 (586)*	*145 (780)*	*0,927*
Creatinina sérica (mg/dL) #	*0,71 [0,69;0,99]*	*0,66 [0,60;0,84]*	*0,77 [0,63;0,92]*	*0,568*
Ureia sérica (mg/dL) #	*38,0 [37,0;55,0]*	*27,0 [19,5;32,8]*	*42,0 [36,0;46,5]*	*0,113*
Sódio sérico (mEq/L) #	*138 (6,31)*	*145 (5,03)*	*142 (7,91)*	*0,194*
Potássio sérico (mEq/L) #	*4,12 (0,72)*	*3,85 (0,46)*	*3,89 (0,57)*	*0,667*
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg) #	*284 (13,0)*	*295 (11,1)*	*293 (15,0)*	*0,277*
Relação ureia sérica / creatinina sérica #	*37,4 [36,2;53,5]*	*40,6 [24,4;50,2]*	*55,4 [39,1;96,9]*	*0,306*
Creatinina urinária (g/L) #	*0,80 [0,80;0,80]*	*1,06 [0,81;1,37]*	*1,25 [0,74;2,02]*	*0,548*
Ureia urinária (g/L) #	*11,6 (4,33)*	*13,2 (8,26)*	*16,2 (6,17)*	*0,466*
Sódio urinário (mEq/L) #	*73,8 [48,6;96,8]*	*82,8 [33,5;144]*	*28,8 [21,0;72,1]*	*0,376*
Potássio urinário (mEq/L) #	*33,6 (13,2)*	*57,9 (34,0)*	*69,7 (28,2)*	*0,114*
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	*440 (154)*	*667 (321)*	*598 (210)*	*0,298*
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	*395 (109)*	*527 (203)*	*514 (173)*	*0,385*
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	*11,3 [9,60;31,0]*	*16,6 [8,25;29,6]*	*19,0 [14,4;23,1]*	*0,927*
Fração de excreção de ureia (%) #	*31,1 (11,6)*	*35,2 (16,2)*	*23,9 (11,2)*	*0,246*
Relação ureia urinária / creatinina urinária #	*12,5 [10,2;15,9]*	*11,2 [7,05;21,8]*	*13,9 [8,40;18,9]*	*0,928*
Excreção de sódio urinário (g/24h) #	*120 [117;133]*	*104 [55,5;170]*	*44,5 [30,3;76,6]*	*0,398*
Fração de excreção de sódio (%) #	*0,48 [0,16;0,62]*	*0,34 [0,17;0,72]*	*0,23 [0,07;0,31]*	*0,312*
Relação sódio urinário / creatinina urinária #	*87,6 [39,9;122]*	*65,2 [40,1;163]*	*39,1 [15,9;55,2]*	*0,272*
Sódio urinário + potássio urinário #	*101 (43,4)*	*154 (88,2)*	*122 (46,5)*	*0,348*
Fração de excreção de potássio (%)#	*8,34 (2,70)*	*10,2 (5,10)*	*11,3 (6,70)*	*0,624*
Uso de diurético	*0*	*0*	*1 (12.5)*	*0,565*
Uso de vasopressina	*1 (20)*	*0*	*0*	*0,217*
Uso de inibidor de SRAA	*1 (20)*	*0*	*2 (25)*	*0,286*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];

Dados do grupo IRA avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA; dados do grupo SEM IRA considerando a média dos primeiros cinco dias;
& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);
* p<0,05 entre os grupos
Legenda: IRA: injúria renal aguda, IMC: índice de massa corpórea, HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

A tabela 9 mostra a caracterização dos 29 pacientes que não desenvolveram IRA de acordo com sua exposição.

Tabela 9 - Características dos pacientes que não desenvolveram IRA segundo KDIGO, conforme exposição. São Paulo, 2021.

	Baixa perfusão (N=9)	*Nefrotoxina (N=11)*	*Sepse (N=9)*	*p-valor*
Idade (anos)	*47,0 (21,7)*	*54,7 (18,0)*	*61,4 (13,7)*	*0,255*
Sexo				*0,284*
Feminino	*6 (66.7)*	*6 (54.5)*	*8 (88.9)*	
Masculino	*3 (33.3)*	*5 (45.5)*	*1 (11.1)*	
Cor				*0,278*
Branco	*5 (55,6)*	*10 (90,9)*	*6 (66.7)*	
Negro	*3 (33,3)*	*1 (9,09)*	*1 (11.1)*	
Pardo	*1 (11,1)*	*0*	*2 (22.2)*	
Peso (Kg)&	*67,9 (15,1)*	*67,9 (13,9)*	*59,1 (8,42)*	*0,255*
IMC (Kg/m²)&	*24,1 (4,16)*	*24,3 (2,07)*	*22,4 (2,26)*	*0,317*
Comorbidades				
HAS	*4 (44.4)*	*6 (54.5)*	*9 (100)*	*0.025***
DM	*1 (11.1)*	*3 (27.3)*	*1 (11.1)*	*0,580*
ICC	*0*	*1 (9.1)*	*1 (11.1)*	*1,000*
Asma / DPOC	*0*	*1 (9.1)*	*1 (11.1)*	*1,000*
HIV	*0*	*0*	*0*	
Ca ativo	*1 (11.1)*	*2 (18.2)*	*0*	*0,756*
AVC prévio	*0*	*1 (9.1)*	*2 (22.2)*	*0,485*
DVP	*0*	*0*	*2 (22.2)*	*0,177*
Drogadição	*0*	*0*	*0*	
SAPS3 score&	*45,4 (17,5)*	*47,9 (11,9)*	*44,2 (16,9)*	*0,861*
SOFA #	*1,00 [0,00;2,00]*	*0,00 [0,00;2,00]*	*2,00 [1,00;3,00]*	*0,189*
nrSOFA #	*1,00 [0,00;2,30]*	*0,00 [0,00;2,00]*	*2,00 [1,00;3,00]*	*0,197*
Score clínico de risco &	*5,00 [5,00;5,00]*	*5,00 [5,00;5,50]*	*7,00 [5,00;9,00]*	*0,049*
Noradrenalina (µg/kg/min) &	*0,05 [0,00;0,08]*	*0,00 [0,00;0,03]*	*0,00 [0,00;0,08]*	*0,462*
Ventilação mecânica&	*6 (66.7)*	*6 (54.5)*	*4 (44.4)*	*0,738*
eGFR basal (ml/min/1,73m²)	*124 (29,2)*	*115 (30,1)*	*115 (27,7)*	*0,721*
Creatinina sérica basal (mg/dL)	*0,53 [0,51;0,56]*	*0,57 [0,51;0,66]*	*0,45 [0,35;0,60]*	*0,341*
Diurese (ml/k/h) #	*0,95 [0,70;1,20]*	*0,77 [0,69;0,90]*	*1,21 [0,97;1,31]*	*0,055*
Volume urinário (ml/24h) #	*1477 [1400;1600]*	*1370 [1066;1492]*	*1533 [1310;1980]*	*0,259*
Creatinina sérica (mg/dL) #	*0,58 [0,54;0,60]*	*0,66 [0,57;0,76]*	*0,60 [0,46;0,61]*	*0,449*

continua

Tabela 9 - Características dos pacientes que não desenvolveram IRA segundo KDIGO, conforme exposição. São Paulo, 2021.

conclusão

	Baixa perfusão (N=9)	*Nefrotoxina (N=11)*	*Sepse (N=9)*	*p-valor*
Ureia sérica (mg/dL) #	*20,0 [16,0;33,0]*	*25,0 [20,0;28,0]*	*21,0 [16,0;26,0]*	*0,473*
Sódio sérico (mEq/L) #	*140 [139;144]*	*142 [140;143]*	*141 [139;144]*	*0,997*
Potássio sérico (mEq/L) #	*3,92 (0,38)*	*3,85 (0,23)*	*3,81 (0,50)*	*0,819*
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg) #	*284 [281;291]*	*287 [284;290]*	*284 [279;296]*	*0,982*
Relação ureia sérica / creatinina sérica #	*34,2 [28,3;45,2]*	*38,9 [28,1;49,1]*	*33,8 [31,0;51,6]*	*0,970*
Creatinina urinária (g/L) #	*1,20 [1,00;2,20]*	*1,10 [1,00;1,50]*	*0,70 [0,50;1,10]*	*0,071*
Ureia urinária (g/L) #	*13,2 [12,3;16,6]*	*12,6 [10,5;16,3]*	*10,4 [8,70;11,9]*	*0,161*
Sódio urinário (mEq/L) #	*90,0 [67,7;110]*	*84,6 [52,5;180]*	*122 [69,0;145]*	*0,946*
Potássio urinário (mEq/L) #	*47,5 (13,0)*	*45,0 (21,9)*	*52,0 (33,2)*	*0,811*
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	*695 [579;772]*	*438 [426;793]*	*574 [364;600]*	*0,476*
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	*528 [498;616]*	*432 [401;680]*	*490 [442;572]*	*0,796*
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	*19,1 (7,90)*	*17,9 (6,42)*	*17,7 (8,95)*	*0,911*
Fração de excreção de ureia (%) #	*32,1 (9,18)*	*31,3 (8,74)*	*39,4 (14,2)*	*0,223*
Relação ureia urinária / creatinina urinária #	*11,6 [10,1;12,7]*	*11,1 [10,6;14,4]*	*11,9 [11,2;19,3]*	*0,504*
Excreção de sódio urinário (g/24h) #	*126 [98,5;165]*	*99,1 [52,7;233]*	*127 [67,7;325]*	*0,895*
Fração de excreção de sódio (%) #	*0,36 [0,25;0,63]*	*0,35 [0,28;0,71]*	*0,55 [0,18;0,83]*	*0,942*
Relação sódio urinário / creatinina urinária #	*82,6 [49,9;147]*	*95,8 [59,7;116]*	*191 [50,6;287]*	*0,584*
Sódio urinário + potássio urinário#	*151 (77,1)*	*160 (87,0)*	*157 (61,3)*	*0,965*
Fração de excreção de potássio (%)#	*5,52 [4,93;8,19]*	*6,80 [5,06;7,60]*	*9,23 [7,83;11,3]*	*0,150*
Uso de diurético	*1 (11.1)*	*0*	*1 (11.1)*	*0,512*
Uso de vasopressina	*0*	*0*	*1 (11.1)*	*0,621*
Uso de inibidor de SRAA	*1 (11.1)*	*1 (9.1)*	*2 (25)*	*0,652*

*** p baixa perfusão vs nefrotoxina =1,0; p baixa perfusão vs sepse = 0,057; p sepse vs nefrotoxina = 0,057*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];

Dados do grupo IRA avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA; dados do grupo SEM IRA considerando a média dos primeiros cinco dias;

& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);

* p<0,05 entre os grupos

Legenda: IRA: injúria renal aguda, IMC: índice de massa corpórea, HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

Apesar de o pequeno número de pacientes por grupo impedir uma comparação adequada entre as diferentes exposições, nota-se que o subgrupo de pacientes sépticos parece apresentar menor excreção urinaria de sódio que os pacientes dos

outros subgrupos quando avaliados os pacientes que evoluíram com IRA. Isto não se mostra verdadeiro dentre os pacientes que não evoluíram para IRA.

Desfechos conforme exposição

A tabela 10 mostra a caracterização e desfechos dos 52 pacientes incluídos no estudo, de acordo com sua exposição. Nela percebemos que os pacientes expostos à sepse apresentaram maior tempo de internação quando comparados aos outros grupos (p = 0,04), mas sua mortalidade foi menor, mesmo não sendo estatisticamente significante.

Tabela 10 - Desfechos dos pacientes estudados, conforme exposição. São Paulo, 2021.

	Baixa perfusão (N=14)	*Nefrotoxina (N=21)*	*Sepse (N=17)*	*p-valor*
Tempo de internação (dias)	*9,50 [5,25;23,8]*	*13,0 [8,00;22,0]*	*25,0 [13,0;57,0]*	*0,04**
Pós operatório	*8 (57,1)*	*10 (80,9)*	*13 (76,5)*	*0,328*
Mortalidade	*4 (28,6)*	*5 (23,8)*	*3 (17,6)*	*0,845*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
**p baixa perfusão vs nefrotoxina =0,479; p baixa perfusão vs sepse = 0,048; p sepse vs nefrotoxina = 0,048*

Após avaliar os 52 pacientes conforme exposição, separamos os 23 pacientes que desenvolveram IRA+ de acordo com sua exposição por causa, gravidade, diagnóstico de IRA+ e seus desfechos, conforme exposto na tabela 11.

Tabela 11 - Características dos pacientes que desenvolveram IRA segundo KDIGO, divididos por causas de IRA. São Paulo, 2021.

	Baixa perfusão (N=5)	*Nefrotoxina (N=10)*	*Sepse (N=8)*	*p-valor*
IRA KDIGO				*0,003**
1	*2 (40)*	*4 (40)*	*7 (87,5)*	
2	*-*	*6 (60)*	*1 (12,5)*	
3	*3 (60)*	*-*	*-*	
Dia de IRA				*0,459*
D2	*5 (100)*	*6 (60)*	*3 (37,5)*	
D3	*-*	*2 (20)*	*1 (12,5)*	
D4	*-*	*1 (10)*	*3 (37,5)*	
D5	*-*	*1 (10)*	*1 (12,5)*	
Critério Diagnóstico de IRA				*0,656*
Diurese	*2 (40)*	*6 (60)*	*3 (37,5)*	
Creatinina	*3 (60)*	*4 (40)*	*5 (62,5)*	
Recuperação da IRA em 7 dias	*3 (60)*	*8 (80)*	*8 (100)*	*0,167*
Duração da IRA (dias)	*1[1-1]*	*1[1-1]*	*1[1-1,25]*	*0,958*
Tempo de Internação (dias)	*8 [6-14]*	*15,5 [12,2-21,5]*	*41 [22-78,2]*	*0,117*
Pós operatório	*2 (40)*	*9 (90)*	*6 (75)*	*0,124*
Mortalidade	*3 (60,0)*	*3 (30,0)*	*2 (25,0)*	*0,845*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
** p<0,05 entre os grupos*
Legenda - IRA: Injúria renal aguda; KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes.

Expressão urinaria de transportadores renais

Encontramos padrões diferentes entre os pacientes que desenvolveram IRA em relação aos transportadores urinários quando comparados a pacientes sem IRA.

Pacientes com IRA apresentaram maior expressão do trocador Na+ / H+ proximal (NHE3) na análise de Western blot de urina do que pacientes de UTI que não desenvolveram IRA durante a admissão (Figura 8 e Tabela 12).

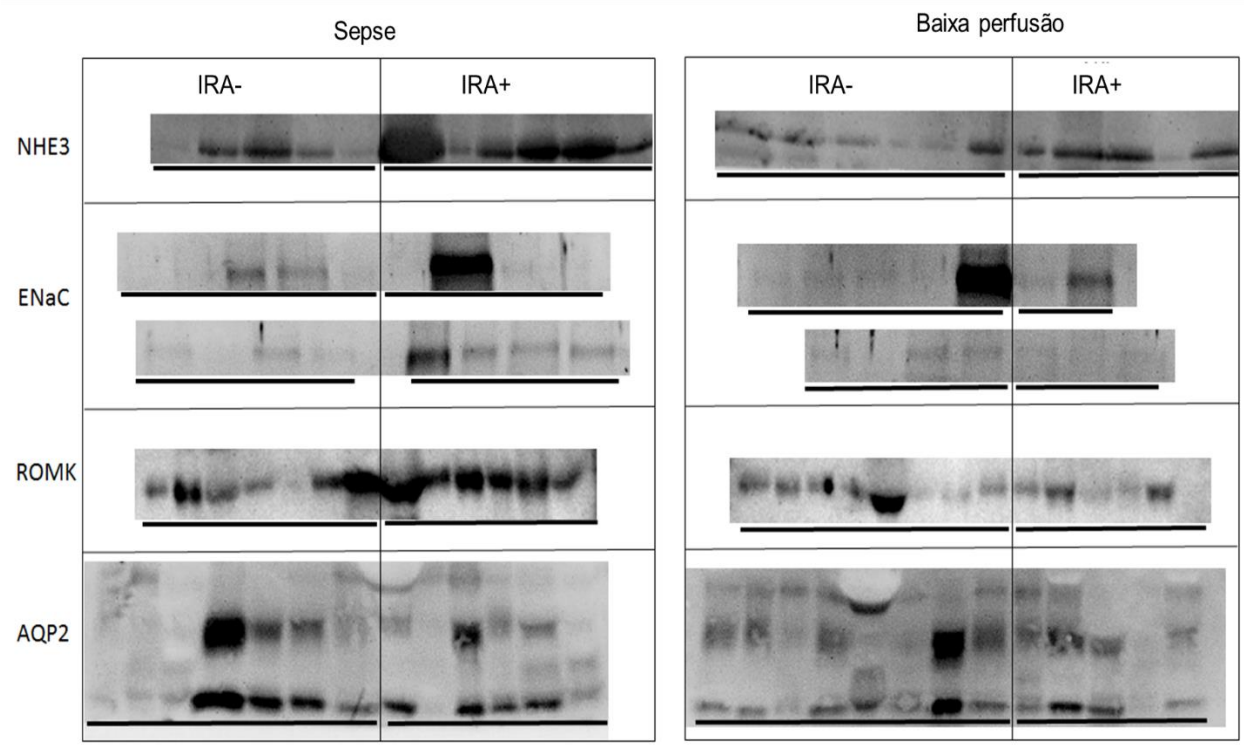

Figura 8 - Imunoeletroforese de proteínas com a expressão dos transportadores trocador Na+/H+ do túbulo proximal (NHE3), canal de sódio epitelial do ducto coletor (ENaC), canal de potássio da medula externa (ROMK) e aquaporina-2 (AQP2) em pacientes sem IRA e com IRA, conforme exposição a sepse ou isquemia

Tabela 12 - Análise densitométrica dos transportadores urinários, por diagnostico de IRA, nos pacientes expostos a sepse e baixa perfusão. São Paulo, 2021.

	Todos N=31	*IRA+ (N=13)*	*IRA- (N=18)*	*p-valor*
NHE3 (%)	*113 (22,5)*	*126 (19,5)*	*100,0 (17,4)*	*0,003*
ENaC (%)	*98,4 [85,5;120]*	*104 [88,1;127]*	*92,4 [85,5;113]*	*0,246*
ROMK (%)	*106 (31,1)*	*115 (25,0)*	*100,0 (34,4)*	*0,220*
AQP2 (%)	*94,2 [768;104]*	*94,0 [74,4;100]*	*98,5 [77,5;111]*	*0,392*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
** p<0,05 entre os grupos*
Legenda – IRA: injúria renal aguda, NHE3: trocador sódio / hidrogênio, ENaC: canal de sódio do ducto coletor, ROMK: canal de potássio medular renal externo, AQP2: aquaporina tipo 2.

A expressão dos transportadores ENaC e ROMK também se destaca um pouco nos pacientes que evoluíram com IRA, particularmente nos pacientes expostos a sepse. A Tabela 13 demonstra a analise densitométrica dos transportadores urinários por subgrupo de pacientes IRA+ e IRA- conforme exposição a sepse ou baixa-perfusão.

Tabela 13 - Análise densitométrica dos transportadores urinários, por diagnóstico de IRA, e exposição a sepse e baixa perfusão. São Paulo, 2021.

	Sepse IRA- N=9	*Sepse IRA+ N=8*	*Baixa Perfusão IRA- N=9*	*Baixa Perfusão IRA+ N=5*	*p-valor*
NHE3 (%)	*100,0 (19,8)*	*129 (18,5)*	*100 (17,0)*	*123 (22,4)*	*0,037**
ENaC (%)	*93,8 [85,5;119]*	*126 [86,3;166]*	*91,6 [83,2;110]*	*101 [98,4;104]*	*0,590*
ROMK (%)	*100,0 (32,8)*	*131 (16,8)*	*100,0 (38,0)*	*95,0 (18,0)*	*0,165*
AQP2 (%)	*93,2 [71,9;120]*	*94,2 [81,3;97,9]*	*99,6 [81,0;106]*	*92,9 [71,8;101]*	*0,770*

** p sepse IRA+ vs sepse IRA- = 0,097; p baixa perfusão IRA+ vs baixa perfusão IRA- = 0,234; p baixa perfusão IRA+ vs sepse IRA+ = 0,956; p baixa perfusão IRA- vs sepse IRA- = 1,000*
Legenda – IRA: injúria renal aguda, NHE3: trocador sódio / hidrogênio, ENaC: canal de sódio do ducto coletor, ROMK: canal de potássio medular renal externo, AQP2: aquaporina tipo 2.

Não há correlação importante entre a expressão dos transportadores de sódio NHE3 ou ENaC e a excreção urinaria de sódio, nem entre a expressão de AQP2 e a osmolalidade urinaria. Entretanto, quando realizamos a correlação da expressão de ROMK com a excreção de potássio urinário, observamos presença de correlação moderada, com coeficiente r-Spearman = 0,48, p=0,01 (Figura 9).

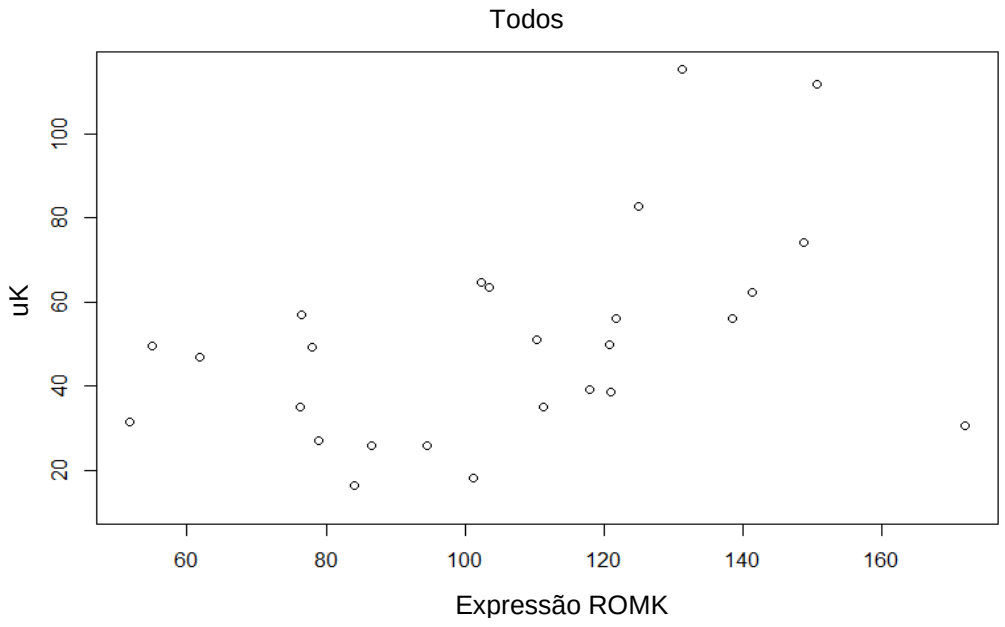

Figura 9 - Correlação da expressão de ROMK e uK corrigido pela média dos controles.

Avaliação da performance do índice de risco clínico para IRA na nossa população

Para validar o índice clínico usado como triagem para alto risco de IRA em nosso estudo [21], realizamos uma análise exploratória com 427 pacientes (55 pacientes com escore de alto risco para IRA ≥ 5 e 372 pacientes com escore de baixo risco para IRA <5). A Figura 10 demonstra que a maioria dos pacientes que não desenvolvem IRA tem uma pontuação baixa. No entanto, em pacientes que desenvolvem IRA, os escores estão espalhados pela escala.

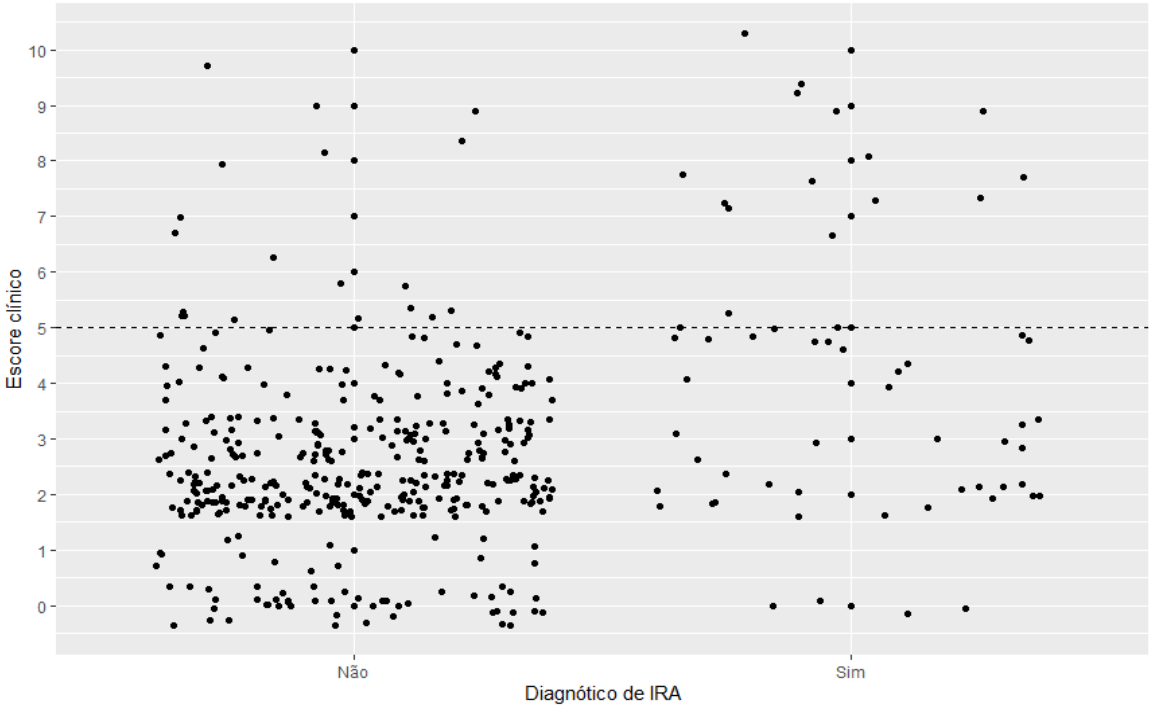

Figura 10 - Pontuação clínica de predição de risco de IRA Malhotra de acordo com o status de IRA nesta população de estudo.

A área sob a curva ROC em relação à validação do escore clínico de Malhotra[21] em nossa população foi de 0,69 (IC 95% 0,61 - 0,77). O limiar de 5 pontos foi apontado como aquele com melhor desempenho entre especificidade (92,1%) e sensibilidade (44,1%), com valores preditivos positivo e negativo de 47,3% e 91,1%, respectivamente como demonstrado na figura 11.

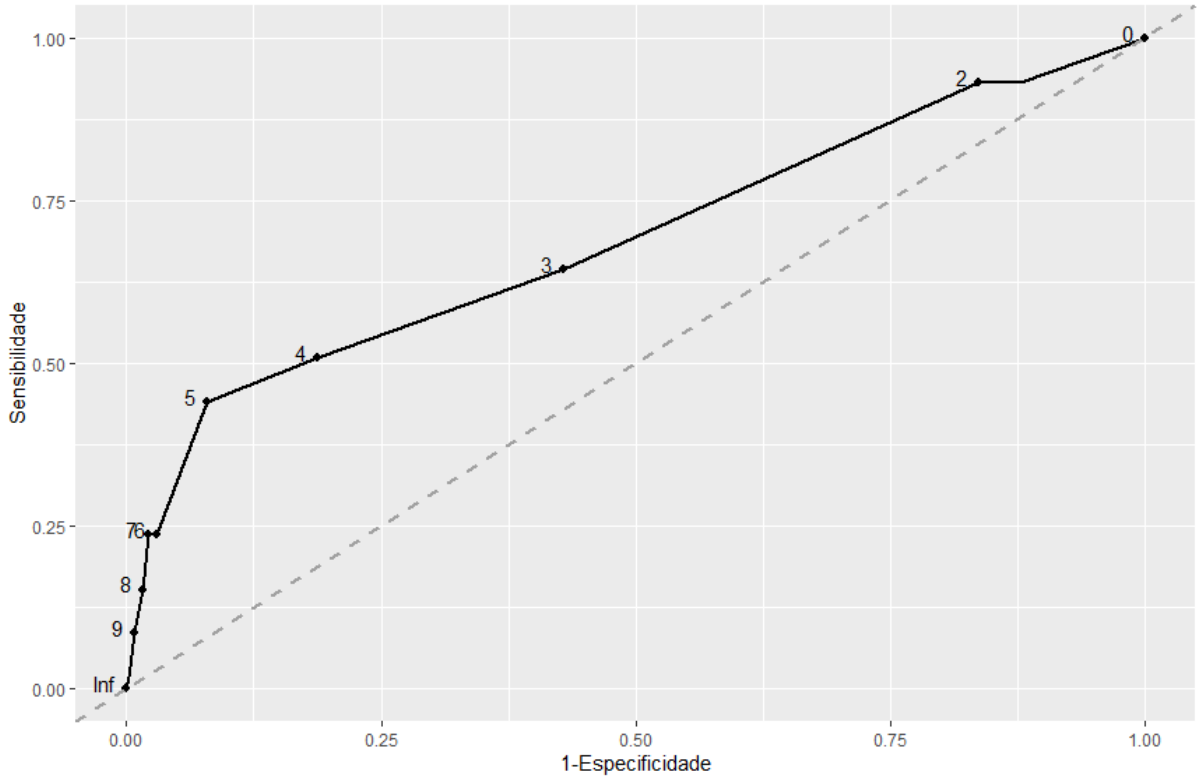

Figura 11 - Curva ROC que mostra o desempenho do índice clínico de Malhotra[21] na predição de IRA nesta população de estudo.

A tabela 14 demonstra que em nossa população a pontuação 5 apresenta a melhor relação quando somamos a sensibilidade e especificidade, indicando que esse é o corte ótimo, assim como proposto pelos autores no trabalho original.

Tabela 14 - Métricas de sensibilidade e especificidade para os possíveis pontos de corte. São Paulo, 2021.

Ponto de Corte	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade	Especificidade
10	1	1	367	58	1,7%	99,7%
9	5	3	365	54	8,5%	99,2%
8	9	6	362	50	15,3%	98,4%
7	14	8	360	45	23,7%	97,8%
6	14	11	357	45	23,7%	97,0%
5	26	29	339	33	44,1%	92,1%
4	30	69	299	29	50,8%	81,2%
3	38	158	210	21	64,4%	57,1%
2	55	308	60	4	93,2%	16,3%
1	55	323	45	4	93,2%	12,2%
0	59	368	0	0	100,0%	0,0%

Legenda - VP: Verdadeiro positivo; FP: Falso positivo; VN: Verdadeiro negativo; FN: Falso negativo.

Comparação entre osmolalidade urinária medida e osmolaridade urinária estimada

A osmolaridade urinária estimada pela excreção de solutos conforme a formula (uNa+uK) X 2 + uU, em que uNa é sódio urinário, uK é potássio urinário e uU é ureia urinária (solutos em mmol/L), foi bem correlacionada com a osmolalidade urinária medida.

Em toda a população, a osmolalidade urinária medida foi 603,5 ± 246,0 mOsm/Kg H_2O, e a osmolalidade urinária estimada foi 520,0 ± 181,4 mmol/L (p=0,052). Apesar de apresentarem valores um pouco diferentes, a correlação entre ambas se mostrou forte, conforme os coeficientes de correlação de Spearman e gráficos demonstrados nas Figuras 12, 13 e 14.

A Figura 12 representa a correlação entre a osmolaridade urinária estimada pela excreção de solutos e a osmolalidade urinária medida em toda a população estudada (n=52), com coeficientes de correlação de Spearman 0,86 (p <0,0001)

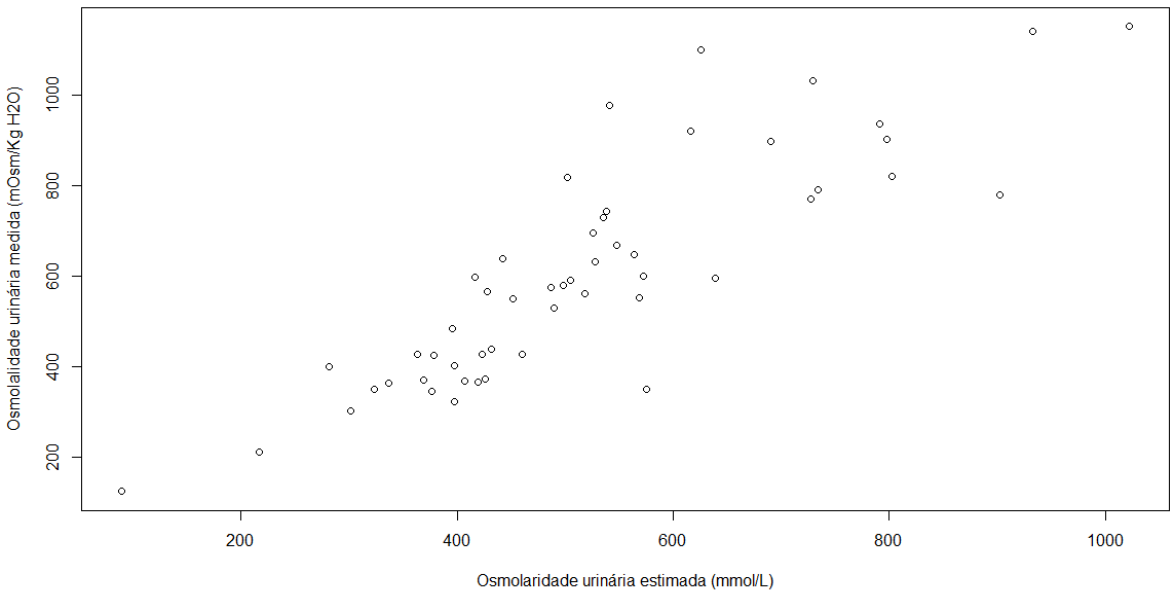

Figura 12 - Correlação da osmolaridade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) em toda coorte populacional.

A Figura 13 representa o gráfico de correlação de Spearman entre a osmolaridade urinária estimada e a osmolalidade urinária medida no grupo que desenvolveu IRA ao longo da internação (coeficientes de correlação de Spearman: 0,89, p <0,0001).

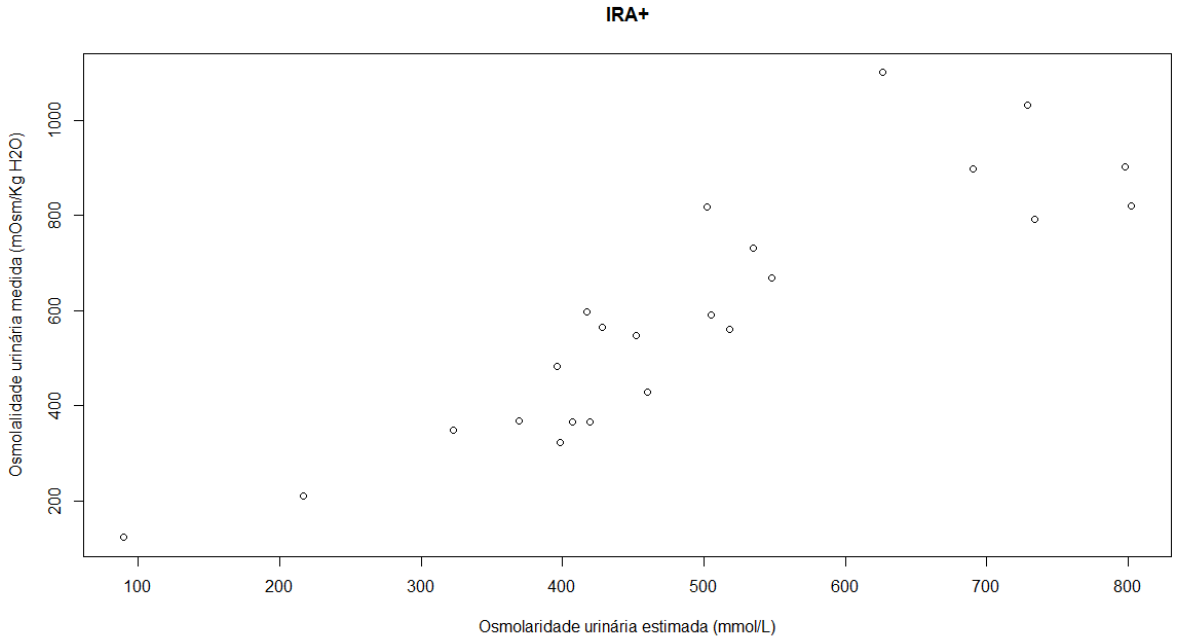

Figura 13 - Correlação da osmolaridade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) no grupo IRA+.

A Figura 14 representa o gráfico de correlação de Spearman entre a osmolaridade urinária estimada e a osmolalidade urinária medida no grupo que não desenvolveu IRA (coeficientes de correlação de Spearman: 0,80, p <0,0001).

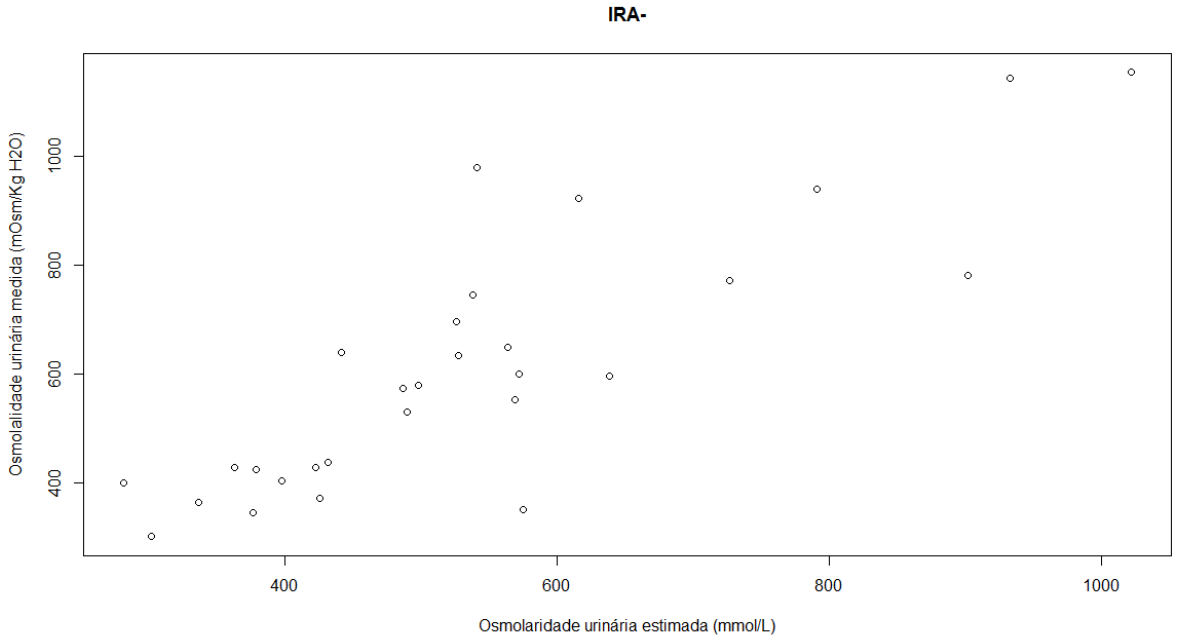

Figura 14 - Correlação da osmolalidade urinária estimada (em mmol/L) e osmolalidade urinária medida (em mOsm/Kg H2O) no grupo IRA-.

Analise exploratória 1 – alterando o critério de IRA

Muitos estudos em IRA são conduzidos baseando o diagnóstico da doença apenas no critério de elevação da creatinina sérica, pois a diurese é um dado que, apesar de bastante relevante, frequentemente não se mostra acurado ou de fácil obtenção. A análise principal realizada neste estudo considerou como diagnostico de IRA tanto a elevação da sCr quanto a redução do debito urinário.

Se considerarmos como diagnóstico de IRA apenas os pacientes que apresentaram elevação de creatinina sérica (sCr) em 0,3mg/dL em 48h, ou aumento de sCr em 1,5 vez seu valor basal em até 7 dias, quase metade dos pacientes avaliados como IRA deixa de ter seu diagnóstico neste estudo. A avaliação feita por esse critério reduz muito o número de pacientes com IRA+, dificultando possíveis comparações entre os grupos. A comparação das características dos pacientes com IRA+ pelo critério sCr e IRA- pelo critério sCr encontra-se na tabela 15.

Tabela 15 - Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA (caracterizada apenas pelo critério ascensão de creatinina). São Paulo, 2021.

	IRA+ (N=12)	IRA- (N=40)	p-valor
Idade (anos) &	59,5 [49,5;69,5]	57,5 [39,8;64,2]	0,391
Sexo masculino	7 (58,3)	14 (35,0)	
Cor			0,852
Branco	10 (83,3)	30 (75)	
Negro	1 (8,3)	7 (17,5)	
Pardo	1 (8,3)	3 (7,5)	
Peso (Kg)&	65,0 [60,0;75,2]	63,5 [55,8;71,2]	0,486
Índice de massa corporal (Kg/m²)&	23,9 [22,4;27,6]	23,4 [21,0;25,4]	0,453
Comorbidades			
HAS	7 (58,3)	26 (65,0)	0,739
DM	4 (33,3)	6 (15)	0,212
ICC	1 (8,3)	3 (7,5)	1,000
Asma / DPOC	0	2 (5)	1,000
HIV	0	0	
Ca ativo	0	4 (10)	0,562
AVC prévio	3 (25,0)	3 (7,5)	0,127
DVP	0	3 (7,5)	1,000
Drogadição	0	2 (5)	1,000
SAPS3 score & *	59,8 (12,4)	47,2 (16,2)	0,008
SOFA score # *	4,00 [3,50;7,25]	2,00 [0,75;4,00]	0,003
nrSOFA # *	4,00 [2,75;7,25]	2,00 [0,52;3,08]	0,002
Score clínico de risco &	7,00 [5,00;8,00]	5,00 [5,00;7,00]	0,091
Noradrenalina (µg/kg/min) &	0,00 [0,00;0,06]	0,00 [0,00;0,09]	0,633

continua

Tabela 15 - Caracterização dos pacientes por desfecho de IRA (caracterizada apenas pelo critério ascensão de creatinina). São Paulo, 2021.

	conclusão		
	IRA+ (N=12)	*IRA- (N=40)*	*p-valor*
Ventilação mecânica&	*7 (58,3)*	*27 (67,5)*	*0,731*
eGFR basal (ml/min/1,73m²)	*110 (38,0)*	*118 (27,5)*	*0,535*
Creatinina sérica basal (mg/dL)	*0,63 [0,54;0,79]*	*0,56 [0,47;0,69]*	*0,236*
Diurese (ml/kg/h) #	*0,88 [0,78;1,29]*	*0,86 [0,69;1,20]*	*0,494*
Volume urinário (ml/24h)#	*1420 [1180;1925]*	*1408 [1000;1625]*	*0,535*
Balanço hídrico (mL/24h) #	*388 [-170,00;744]*	*170 [-435,00;682]*	*0,397*
*Creatinina sérica (mg/dL) # **	*0,70 [0,63;0,94]*	*0,60 [0,54;0,79]*	*0,043*
*Ureia sérica (mg/dL) # **	*42,5 [35,8;56,0]*	*21,0 [18,0;30,0]*	*<0,001*
Sódio sérico (mEq/L) #	*143 [138;145]*	*142 [140;144]*	*0,939*
Potássio sérico (mEq/L) #	*3,74 (0,48)*	*3,93 (0,44)*	*0,231*
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg) #	*292 (16,8)*	*289 (10,4)*	*0,675*
*Relação ureia sérica / creatinina sérica #**	*52,2 [46,8;81,2]*	*35,4 [29,3;46,8]*	*0,008*
Creatinina urinária (g/L) #	*0,79 [0,61;0,97]*	*1,10 [0,80;1,50]*	*0,054*
Urea urinária (g/L) #	*10,8 [8,02;17,4]*	*12,7 [9,80;16,9]*	*0,587*
Sódio urinário (mEq/L) #	*56,0 [23,1;99,3]*	*87,3 [48,0;139]*	*0,099*
Potássio urinário (mEq/L) #	*49,2 (31,7)*	*52,6 (25,6)*	*0,735*
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	*508 (239)*	*632 (244)*	*0,133*
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	*445 (182)*	*542 (177)*	*0,121*
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	*18,4 [10,7;29,5]*	*16,8 [12,1;24,8]*	*0,728*
Fração de excreção de ureia (%) #	*29,6 (12,9)*	*33,3 (12,4)*	*0,396*
Relação ureia urinária / creatinina urinária #	*15,2 [10,0;20,5]*	*11,4 [9,15;15,1]*	*0,143*
Excreção de sódio urinário (g/24h) #	*80,9 [39,7;133]*	*110 [48,2;243]*	*0,216*
Fração de excreção de sódio (%) #	*0,33 [0,20;0,52]*	*0,35 [0,18;0,73]*	*0,807*
*Relação sódio urinário / creatinina urinária #**	*54,0 [35,3;99,2]*	*82,2 [47,4;150]*	*0,241*
Sódio urinário + potássio urinário#	*122 [75,0;144]*	*137 [108;189]*	*0,128*
*Fração de excreção de potássio (%)#**	*11,3 [8,55;16,0]*	*7,35 [4,99;9,56]*	*0,015*
Uso de diurético	*1 (8,3)*	*2 (5,0)*	*0,553*
Uso de vasopressina	*1 (8,3)*	*1 (2,5)*	*0,412*
Uso de inibidor de SRAA	*2 (16,7)*	*5 (12,8)*	*0,662*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
Dados avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA, ou conforme a média dos primeiros cinco dias de internação na UTI, em quem não evoluiu com IRA;
& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);
* p<0,05 entre os gruposLegenda: IRA: injúria renal aguda, HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

Apesar de não apresentar significância estatística (provavelmente pelo menor número de pacientes com IRA+ nesta analise), a excreção de sódio urinário nos pacientes com IRA ainda se mantém numericamente menor que nos pacientes sem

IRA, sugerindo que talvez a análise de um maior número de pacientes possa confirmar este achado.

Análise. Exploratória 2 – avaliando grupos conforme mortalidade intra-hospitalar

Sobreviventes e não sobreviventes foram diferentes em relação a muitas variáveis clínicas neste estudo. A Tabela 16 mostra as principais características dos pacientes de acordo com a sobrevida hospitalar. Além das diferenças nas pontuações de gravidade da doença (ou seja, SAPS3, SOFA, nrSOFA e pontuação clínica de predição de risco Malhotra AKI), os não sobreviventes exibiram ureia sérica e sódio séricos mais elevados e menor excreção urinária de solutos.

Tabela 16 - Características dos pacientes conforme mortalidade hospitalar. São Paulo, 2021.

	Óbito intra-hospitalar (N=12)	*Sobreviventes (N=40)*	*p-valor*
Idade (anos) &	63,0 [56,0;66,0]	56,0 [39,8;65,8]	
Sexo masculino	0	21 (52,5)	
Cor			1,000
Branco	9 (75,0)	31 (77,5)	
Negro	2 (16,7)	6 (15,0)	
Pardo	1 (8,33)	3 (7,50)	
Peso (Kg)&	64,5 [57,5;76,0]	64,0 [57,5;72,8]	0,957
Índice de massa corporal (Kg/m²)&	24,6 [23,0;27,6]	22,6 [21,4;25,4]	0,323
Comorbidades			
HAS	9 (75,0)	24 (60,0)	0,499
DM	4 (33,3)	6 (15,0)	0,212
ICC	1 (8,3)	3 (7,5)	1,000
Asma / DPOC	1 (8,3)	1 (2,5)	0,412
HIV	0	0	,
Ca ativo	2 (16,7)	2 (5)	0,224
AVC prévio	2 (16,7)	4 (10,0)	0,612
DVP	1 (8,3)	2 (5)	0,553
Drogadição	0	2 (5)	1,000
*SAPS3 score & **	62,3 (13,6)	46,4 (15,2)	0,003
*SOFA score # **	5,50 [3,75;8,00]	2,00 [0,75;4,00]	<0,001
*nrSOFA # **	5,50 [3,22;8,00]	2,00 [0,52;3,00]	<0,001
*Score clínico de risco &**	7,50 [6,50;9,00]	5,00 [5,00;7,00]	0,003
*Noradrenalina (µg/kg/min) &**	0,08 [0,00;0,16]	0,00 [0,00;0,08]	0,047
*Ventilação mecânica&**	11 (91,7)	23 (57,5)	0,039
eGFR basal (ml/min/1,73m2)	126 (35,1)	113 (28,1)	0,251
Creatinina sérica basal (mg/dL)	0,54 [0,44;0,57]	0,56 [0,52;0,75]	0,161
Diurese (ml/kg/h) #	0,80 [0,68;1,02]	0,88 [0,69;1,21]	0,557
Volume urinário (ml/24h)#	1390 [975;1650]	1421 [1130;1850]	0,500
Balanço hídrico (mL/24h) #	107 [-251,75;364]	338 [-435,00;723]	0,501
Creatinina sérica (mg/dL) #	0,62 [0,57;0,70]	0,64 [0,57;0,90]	0,282
*Ureia sérica (mg/dL) # **	39,0 [35,2;48,2]	22,5 [18,0;30,0]	0,001

continua

Tabela 16 - Características dos pacientes conforme mortalidade hospitalar. São Paulo, 2021.

conclusão

	Óbito intra-hospitalar (N=12)	*Sobreviventes (N=40)*	*p-valor*
*Sódio sérico (mEq/L) #**	145 [142;149]	141 [139;143]	0,035
Potássio sérico (mEq/L) #	3,66 (0,48)	3,96 (0,42)	0,069
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg H_2O)#	531 (200)	625 (257)	0,197
Osmolaridade urinária estimada (mmol/L) #	442 (144)	543 (186)	0,060
Excreção de ureia urinária (g/24h) #	16,6 [13,9;27,9]	17,6 [10,9;24,4]	0,536
*Fração de excreção de ureia (%) #**	26,0 (10,7)	34,4 (12,5)	0,032
*Relação ureia urinária / creatinina urinária #**	17,2 [12,2;21,5]	11,2 [8,67;15,1]	0,016
*Excreção de sódio urinário (g/24h) #**	45,5 [25,6;103]	126 [65,1;243]	0,004
*Fração de excreção de sódio (%) #**	0,20 [0,10;0,32]	0,41 [0,23;0,84]	0,012
*Relação sódio urinário / creatinina urinária #**	46,4 [26,7;88,6]	88,6 [50,4;160]	0,016
*Sódio urinário + potássio urinário#**	103 [79,6;109]	152 [121;189]	0,001
*Fração de excreção de potássio (%)#**	9,12 [6,30;10,4]	7,77 [5,43;10,9]	0,625
Uso de diurético	1 (8,3)	2 (5,0)	0,553
Uso de vasopressina	2 (16,7)	0	0,050
Uso de inibidor de SRAA	1 (9,1)	6 (15,0)	1,000

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
Dados avaliados um dia antes do diagnóstico de IRA, ou conforme a média dos primeiros cinco dias de internação na UTI, em quem não evoluiu com IRA;
& Dados do primeiro dia de UTI (admissão);
* p<0,05 entre os grupos
Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Melittus; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva congestiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Ca: Câncer; DVP: Doença vascular periférica; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, nrSOFA: Sequential Organ Failure Assessment não renal, eGFR: Ritmo de filtração glomerular estimada, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona;

De modo geral, os pacientes que foram a óbito intra-hospitalar apresentaram menor excreção de solutos urinários que os pacientes que sobreviveram à internação. Os pacientes que sobreviveram em sua maioria não evoluíram para a IRA, ou apresentaram a forma leve ou moderada em comparação com o grupo não sobrevivente. O diagnóstico de IRA foram predominantemente feito pela ascensão de sCr no grupo que não sobreviveu. No grupo sobrevivente, ao contrário, o diagnóstico da IRA foi em sua maioria pelo critério diurese, conforme demonstrado na tabela 17.

Tabela 17 - Características e desfechos dos pacientes conforme mortalidade hospitalar, com desfechos. São Paulo, 2021.

	Não-sobreviventes (n=12)	*Sobreviventes (n=40)*	*p-valor*
IRA KDIGO			*0,025**
0	*4 (33,3)*	*25 (62,5)*	
1	*2 (16,7)*	*11 (27,5)*	
2	*4 (33,3)*	*3 (7,5)*	
3	*2 (16,7)*	*1 (2,5)*	
Dia de IRA			*0,215*
Sem IRA	*4 (33,3)*	*25 (62,5)*	
D2	*5 (41,7)*	*9 (22,5)*	
D3	*1 (8,3)*	*2 (5,0)*	
D4	*2 (16,7)*	*2 (5,0)*	
D5	*0*	*2 (5,0)*	
Critério Diagnóstico de IRA			*0,667*
Diurese	*3 (37,5)*	*8 (53,3)*	
Creatinina	*5 (62,5)*	*7 (46,7)*	
Exposição			*0,845*
Nefrotoxina	*5 (41,7)*	*16 (40,0)*	
Sepse	*3 (25,0)*	*14 (35,0)*	
Baixa perfusão	*4 (33,3)*	*10 (25,0)*	
Recuperação da IRA em 7 dias	*4 (50)*	*15 (100)*	*0,008**
Duração da IRA (dias)	*1,00 [1,00;1,50]*	*1,00 [1,00;1,00]*	*0,654*
Tempo de Internação (dias)	*12,5 [5,75;15,8]*	*16,5 [8,00;39,0]*	*0,08*
Pós operatório	*7 (58,3)*	*31 (77,5)*	*0,267*
Presença de IRA por critério de sCr e diurese	*8 (66,7)*	*15 (37,5)*	*0,146*
Presença de IRA por critério de sCr	*5 (41,7)*	*7 (17,5)*	*0,119*

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP), n (%) ou mediana [intervalo interquartil];
* p<0,05 entre os grupos
Legenda - IRA: Injúria renal aguda; KDIGO: Kidney Disease - Improving Global Outcomes.

O modelo de regressão logística escolhido para avaliar as variáveis associadas a óbito intra-hospitalar incluiu o índice SOFA, a causa de IRA (exposição a sepse, isquemia ou apenas nefrotoxicidade), a idade, o sódio sérico e a excreção urinária de sódio + potássio. Este modelo (Modelo A) está descrito na Tabela 18, e apresentou o menor AIC dentre os modelos testados (AIC 32,24 e estatística-c: 0,97).

Tabela 18 - Modelo A mortalidade. São Paulo, 2021.

Modelo A - AIC 32,24 e estatística-c: 0,97					
SOFA + exposição + idade + uNa+uK + sódio sérico					
	Estimado	*SE*	*OR*	*IC 95%*	*p-valor*
SOFA	*1,5031*	*0,67396*	*4,50*	*(1,75; 28,72)*	*0,0257 **
Sepse	*-5,426*	*2,802*	*0,00*	*(0,00; 0,34)*	*0,0528*
Isquemia	*-3,964*	*2,503*	*0,02*	*(0,00; 0,99)*	*0,1133*

continua

Tabela 18 - Modelo A mortalidade. São Paulo, 2021.

conclusão

Modelo A - AIC 32,24 e estatística-c: 0,97					
SOFA + exposição + idade + uNa+uK + sódio sérico					
	Estimado	*SE*	*OR*	*IC 95%*	*p-valor*
Idade	*0,19465*	*0,09861*	*1,21*	*(1,05; 1,57)*	*0,0484 **
uNa+uK	*-0,02602*	*0,01461*	*0,97*	*(0,93; 0,99)*	*0,0748*
Sódio sérico	*0,27529*	*0,13935*	*1,32*	*(1,06; 1,91)*	*0,0482 **

* p<0,05 entre os grupos
Legenda: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, uNa+uCr: adição do sódio urinário e potássio urinário, SE: Erro padrão; OR: razão de probabilidade, IC: intervalo de confiança.

Altos valores de SOFA, idade e sódio sérico foram fatores de risco independentes para mortalidade intra-hospitalar neste estudo. A excreção urinária de sódio + potássio não foi uma variável independentemente associada ao desfecho mortalidade intra-hospitalar, mas se mostrou importante e contribuiu para a predição do desfecho (a remoção da variável uNa+uK aumenta a AIC do modelo para 36,7 e reduz a estatística-c para 0,95).

Como a excreção de sódio e potássio poderia estar associada a presença de IRA, optamos por incluir a IRA como variável preditora ao Modelo A, criando assim o Modelo B (Tabela 19). O Modelo B, entretanto, se mostrou menos preditor de óbito intra-hospitalar que o Modelo A (AIC 34.207 e estatística-c: 0.97). A excreção urinaria de sódio e potássio parece estar mais relacionada a mortalidade hospitalar que a presença de IRA neste estudo.

Tabela 19 - Modelo B mortalidade. São Paulo, 2021.

Modelo C - AIC 34.207 e estatística-c: 0.97					
SOFA + exposição + uNa+uK + IRA + idade + sódio sérico					
	Estimado	*SE*	*OR*	*IC 95%*	*p-valor*
SOFA	*1,5156*	*0,68645*	*4,55*	*(1,75; 31,86)*	*0,0273 **
Sepse	*-5,575*	*2,936*	*0,004*	*(0,00; 0,35)*	*0,0576*
Isquemia	*-4,085*	*2,631*	*0,02*	*(0,00; 0,99)*	*0,1206*
Idade	*0,19977*	*0,10295*	*1,22*	*(1,05; 1,60)*	*0,0523*
uNa+uK	*-0,026*	*0,015*	*0,97*	*(0,93; 0,99)*	*0,0802*
IRA	*0,27082*	*1,39738*	*1,31*	*(0,07; 25,22)*	*0,8463*
Sódio sérico	*0,28548*	*0,15279*	*1,33*	*(1,06; 2,05)*	*0,0617*

* p<0,05 entre os grupos
Legenda: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, uNa+uCr: adição do sódio urinário e potássio urinário, SE: Erro padrão; OR: razão de probabilidade, IC: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

O estudo apresentado demonstra que a excreção urinaria de alguns solutos, particularmente o sódio, está reduzida um dia antes do diagnóstico de IRA em pacientes de UTI que desenvolveram a doença, quando comparados aos pacientes que não desenvolveram IRA ao longo da primeira semana de admissão na UTI. A expressão de transportadores urinários de sódio corrobora esta informação, com maior expressão do trocador sódio-hidrogênio NHE3 na urina dos pacientes que desenvolveram IRA, particularmente nos que foram expostos a sepse. A concentração de sódio urinário corrigida pela creatinina urinaria acrescentou informação a um modelo de regressão logística para a predição de IRA, e a baixa excreção de sódio e potássio urinários se mostrou como potencialmente associada a mortalidade intra-hospitalar nos pacientes estudados.

Apesar do período de coleta relativamente longo (dois anos), obtivemos um número baixo de inclusões em nosso projeto de pesquisa (n=55), que acabou sendo ainda mais reduzido por conta da perda urinaria de 3 amostras). Dos 2208 pacientes inicialmente triados, apenas 2,4% puderam ser incluídos para a análise. Acreditamos que este fator de baixa inclusão esteja relacionado ao protocolo ser bem criterioso com a triagem para inclusões, principalmente por conta das exclusões de pacientes em IRA prévia ou atual. Optamos por excluir estes pacientes por conta de alterações na excreção urinaria de solutos que pudessem estar presentes por conta de IRA recente. Entretanto, analisando retrospectivamente, talvez o período de 3 meses para que se considerasse IRA recente tenha sido demasiadamente longo, fazendo que muitos pacientes (463 pacientes foram excluídos por IRA recente) não pudessem ser incluídos em nossa análise.

Aguardamos o período de 24h iniciais de admissão à UTI para estabilização do paciente, evitando dados falsos positivos ou negativos, como por exemplo pacientes evidentemente desidratados.

Dois pesquisadores foram inicialmente responsáveis pela coleta de dados e tardiamente um terceiro pesquisador se juntou ao grupo para ajudar no processo de coleta. Esse número baixo de pesquisadores pode ter influenciado na inclusão dos

pacientes, com a dificuldade na inserção de outras UTIs, por exemplo, para tentar aumentar o número de pacientes incluídos.

Como há uma grande rotatividade de admissões e altas dos pacientes internados nas UTIs (principalmente as cirúrgicas), muitos pacientes com potencial para serem incluídos no projeto, tiveram alta da UTI ou óbito antes do início das coletas.

A incidência de IRA em pacientes internados em UTI é bem ampla, com valores variando entre 18 e 66% em uma metanálise comparando as classificações de AKIN com RIFLE [2]. Inicialmente acreditávamos que o percentual de IRA nos pacientes deste projeto de pesquisa seria de 30-40% pois utilizamos o instrumento de triagem utilizado por Malhotra [38], que encontrou este percentual. Nosso estudo, entretanto, mostrou um valor de 44,2% da nossa amostra. Em nossa população, 11 dos 23 pacientes foram diagnosticados com IRA por conta de diurese <0,5ml/Kg/h por 6 horas, e 12 dos 23 pacientes foram diagnosticados com IRA por conta de elevação de sCr em 0,3mg/dL em 48h, ou aumento de sCr em 1,5 vez seu valor basal em até 7 dias. O estudo de Malhotra [21] utilizou apenas o critério de ascensão de creatinina como definição de IRA. Caso utilizássemos apenas a definição pelo critério de creatinina, a incidência de IRA em nossa população seria de 23,1%.

É de conhecimento prévio que baixa perfusão arterial efetiva poderia cursar com redução na fração de excreção de ureia e de sódio, por aumento de reabsorção renal de solutos. Já na presença de necrose tubular aguda (NTA), que pode acontecer em fases tardias de IRA por baixa perfusão e em IRA nefrotóxica, as frações de excreção de ureia e de sódio costumam ser altas, pois as células tubulares lesadas perdem capacidade reabsortiva. Em geral, a NTA cursa com IRA de duração prolongada, fato ausente nos pacientes que evoluíram com IRA no presente estudo. Outras causas de IRA podem cursar com excreções variadas de solutos.

Entretanto, atualmente se sabe que a baixa excreção urinaria de sódio pode acontecer de forma independente de baixa perfusão renal, particularmente na sepse [53] e ao contrário do que se pensava antigamente a excreção urinaria de sódio também nao parece diferenciar a IRA que será persistente da IRA transitória [54].

A excreção urinaria de sódio, no entanto, pode se apresentar como um marcador para IRA inicial, como proposto aqui. Já foi demonstrado que a excreção

urinária de sódio é reduzida no início da IRA na doença de gravidade leve a moderada [45]. Os autores de um estudo prévio demonstraram que, dois dias antes do diagnóstico clínico, o sódio urinário foi progressivamente menor até o dia em que a IRA foi identificada. Variações agudas no sódio urinário podem ser a consequência de uma taxa de filtração glomerular em queda [55] e já foi proposto por outros autores que a excreção urinaria de sódio pode ter resposta bifásica na evolução da IRA: baixa numa fase inicial e de menor gravidade, e mais alta com o aumento da gravidade da doença [49; 55; 56].

Em modelos animais, IRAs mais graves costumam levar a aumento na excreção urinaria de sódio [41] e redução na expressão renal de diversos transportadores renais.

A injeção de lipopolissacarídeos e modelos de ligadura e punção cecal já se demostraram com expressão reduzida de NHE3, NKCC2, NCC, ENaC, sódio, adenosina trifosfatase de potássio (N+ / K+ ATPase) e AQP2 [42; 44; 57]. A obstrução arterial renal unilateral levando à hipoperfusão não alterou a expressão do gene dos transportadores tubulares de sódio, mas a lesão de isquemia-reperfusão, que já é conhecida por estar associada à inflamação renal, também diminui os transportadores renais de sódio [42]. Os transportadores de ureia ja foram demonstrados como negativamente regulados na IRA por sepse em camundongos, enquanto a clipagem renal arterial unilateral não parece influencia-los [43]. Os modelos experimentais que permitiram esses estudos, entretanto, levaram a IRA muito grave, diferentemente do que encontramos em nossa população.

Notamos um perfil específico em nossa população: trata-se de um hospital terciário com alta demanda de pacientes graves e poucas vagas de UTI. Na maior parte dos casos, os pacientes que evoluíram com IRA já o fizeram antes de conseguir vaga em UTI (visto que 796 pacientes foram excluídos por apresentar IRA atual), e os pacientes que evoluíram com IRA após sua admissão em terapia intensiva geralmente fizeram um quadro mais brando de lesão. Talvez se os pacientes tivessem sido recrutados em unidades de emergência ou nas enfermarias o perfil de pacientes poderia ser diferente.

O sódio urinário baixo parece ser um marcador de IRA leve ou futura, com maior expressão de canais de reabsorção de sódio ao longo do néfron. Porém, em

casos mais graves, pode ocorrer o contrário, pois os transportadores tubulares podem ser reduzidos.

Quando as células tubulares ainda estão intactas ou levemente danificadas, a reabsorção de sódio e ureia pode ser possível, e a fração de sódio e ureia pode não ser alterada. Em casos de aumento na expressão de transportadores, a excreção de sódio poderia estar até mesmo reduzida, como demonstrado em nosso estudo. No entanto, lesões mais graves podem resultar na incapacidade de reabsorção do soluto pelas células tubulares. Desta forma, as alterações bioquímicas urinárias podem ser dependentes da gravidade e da fase da IRA em que são obtidas [58].

Tanto disfunção celular tubular proximal quanto distal podem ocorrer na IRA [59], e a causa do dano pode ter impacto na distribuição das células lesadas. Na IRA por baixa perfusão e nefrotóxica, o túbulo proximal da medula externa (particularmente o segmento S3) e o membro ascendente espesso são reconhecidos como os segmentos mais afetados, pois há redução persistente do fluxo sanguíneo nesta parte do rim [59]. Na sepse, os segmentos S2 e S3 se apresentam como um dos principais locais de lesão ao longo do néfron [60], mas a IRA relacionada à sepse é frequentemente acompanhada por distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo causada por disfunção micro circulatória intensa [61]. Assim, lesão tubular irregular pode ocorrer nesta etiologia de IRA. O transportador NHE3, localizado em segmentos proximais do néfron, apresentou expressão aumentada nos pacientes com IRA tanto nos pacientes expostos a sepse quanto a isquemia. Os transportadores mais distais, entretanto, como o ENaC e o ROMK, apesar de sem diferença que pudesse ser comprovada, parecem de certa forma um pouco mais expressos nos pacientes com IRA que foram expostos a sepse.

Não encontramos correlação importante entre a expressão dos transportadores de sódio NHE3 ou ENaC e a excreção urinaria de sódio. Da mesma forma, não houve correlação entre a expressão de AQP2 e a osmolalidade urinária. A excreção urinária de sódio depende de outros transportadores não estudados aqui, e pode ser que esta seja uma explicação para não encontrarmos relação direta entre a expressão de cada transportador individualmente e a natriurese. Também a osmolalidade urinária depende de outros fatores além da expressão de AQP2, como a excreção de solutos. A osmolalidade urinária não foi menor nos pacientes com IRA apesar de menor

excreção de sódio, e talvez a excreção de outros solutos, como o potássio ou outros não estudados aqui, possa contribuir para este achado.

A excreção urinária de potássio, entretanto, é mais diretamente influenciada pela ação do canal de potássio do túbulo coletor. Em nosso estudo, a expressão de ROMK e a excreção de potássio urinário correlacionam-se de forma moderada a importante.

O presente estudo não foi proposto para avaliar a excreção urinaria de solutos durante um episódio de IRA, mas para investigar se essas alterações e a capacidade de concentração urinária acontecem antes de a IRA clínica se manifestar, em D-1, podendo ser utilizadas para predizer um possível episódio de IRA.

Nossos dados mostraram que a osmolalidade urinária real medida ou osmolalidade urinária estimada em pacientes com IRA foram bastante semelhantes às apresentadas por pacientes que não desenvolveram IRA. Apesar disso, a excreção urinária de sódio foi menor no grupo IRA (particularmente nos pacientes sépticos), e a excreção de sódio urinário corrigida pela creatinina foi fator preditor de IRA independentemente de sua causa. Poucos pacientes receberam diuréticos durante o estudo, impossibilitando qualquer avaliação sobre a influência dessas drogas na excreção de sódio.

Apesar de não ser um preditor independente de IRA, o sódio urinário acrescentou informações aos modelos de regressão logística, e podemos especular que a redução da concentração de sódio urinário pode estar associada a maior risco de IRA. Na verdade, um dia antes do diagnóstico de IRA, a creatinina sérica e a ureia já eram maiores nos grupos com IRA do que no grupo sem IRA, mostrando que a lesão realmente foi iniciada, mas não reconhecida devido aos valores de corte ainda abaixo dos propostos para o diagnóstico clínico.

Em populações saudáveis, a excreção urinária de sódio e potássio tem sido usada como substituto para a ingestão, sendo as excreções urinárias com alto teor de sódio e potássio consideradas como fatores de risco para morte e eventos cardiovasculares [62; 63]. No entanto, os pacientes criticamente enfermos se comportam de maneira diferente. Além de outras diferenças, os pacientes não-sobreviventes deste estudo apresentaram menor relação sódio / creatinina urinária, menor excreção

urinária de sódio e potássio, bem como maior sódio sérico quando comparados aos sobreviventes.

Em nossa analise exploratória percebemos que a excreção de solutos urinários, particularmente a excreção de sódio + potássio, podem eventualmente diferenciar os pacientes com maior risco de mortalidade intra-hospitalar. A hipernatremia já foi reconhecida como um importante fator de risco de mortalidade em pacientes gravemente enfermos [64; 65; 66] e a excreção de cátions (Na + K) na urina foi anteriormente demonstrada estar mais associada à hipernatremia em pacientes de terapia intensiva do que a ingestão de sódio ou balanço hídrico [67]. Assim, parece que a excreção renal prejudicada de soluto pode representar um possível marcador de gravidade em pacientes criticamente enfermos.

Em nosso estudo, talvez a maioria dos pacientes que desenvolveriam IRA já tivesse apresentado esse diagnóstico antes de serem admitidos na UTI e, então, foram excluídos. Assim, talvez pacientes com sepse mais grave podem ter sido excluídos do estudo devido à IRA na admissão na UTI, e os pacientes com sepse estudados aqui podem ser de alguma forma influenciados pelos critérios de seleção. Especulamos que esse pode ser o motivo para a sepse ter sido apontada como um potencial fator de proteção para mortalidade intra-hospitalar (apesar de não atingir significância estatística).

Um dos objetivos secundários deste estudo foi validar em nossa população o escore clínico de IRA desenvolvido por Malhotra [21]. No estudo original, as áreas sob as curvas ROC para prever IRA após admissão na UTI foram 0,79 (IC 95% 0,70- 0,89) na coorte de geração e 0,81 (IC 95% 0,78-0,83) na coorte de validação. Os valores preditivos positivos para o ponto de corte de 5 pontos variaram entre 22,7 e 31,8%, e os valores preditivos negativos variaram de 96,1% e 95,4%, dependendo se a análise foi realizada em teste ou coorte de validação. Neste estudo, a área sob a curva ROC em nossa população foi de 0,69 (IC 95% 0,61 - 0,77), e o mesmo limite de 5 pontos foi indicado como o ideal em relação à especificidade e sensibilidade. Neste estudo, os valores preditivos positivos e negativos, especificidade e sensibilidade foram 47,3%, 91,1%, 92,1% e 44,1%, respectivamente. Apesar de termos AUCs da curva ROC mais baixos, nossos números não são tão diferentes daqueles gerados pelo estudo original. Assim, como esse índice parece ser adequado também para nossos

pacientes, mais informações para generalizar seu uso para uma população mais ampla foram adicionadas. No entanto, neste estudo, como o índice foi utilizado como ferramenta de triagem para resgatar os pacientes com maior risco de IRA, talvez ter escolhido um valor de corte menor fosse mais adequado para agregar mais participantes ao estudo.

Reconhecemos que nosso estudo tem muitas limitações. É uma observação unicêntrica de alguns pacientes com incidência de IRA de baixa gravidade, dificultando a generalização dos seus achados. No entanto, ele nos dá algumas considerações sobre a fisiopatologia da IRA, em particular a IRA por sepse, e pode sugerir algumas questões práticas, como o uso do índice clínico para avaliar o risco de IRA em nossa população e a sugestão de talvez implementar medidas sequenciais de sódio urinário para a lista de testes a serem feitos em pacientes que podem ter uma chance de evolução da IRA ao longo da internação na UTI. Como um teste simples, inócuo e barato, parece ser uma ferramenta extra em nosso arsenal de cuidados com os rins.

CONCLUSÕES

A baixa excreção de sódio urinário pode contribuir como um potencial preditor de IRA em ambiente de UTI. O aumento na expressão de transportadores urinários de sódio podem ser o correspondente fisiopatológico desse achado.

APOIO FINANCEIRO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), projeto regular, processo nº 2016/21301-7.

REFERÊNCIAS

1 SUTHERLAND, S. M. et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 10, n. 4, p. 554-61, Apr 2015. ISSN 1555-905X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649155 >.

2 XIONG, J. et al. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. **Sci Rep,** v. 5, p. 17917, 2015. ISSN 2045-2322. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639440 >.

3 CERDÁ, J. et al. Epidemiology of acute kidney injury. **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 3, n. 3, p. 881-6, May 2008. ISSN 1555-905X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216347 >.

4 TAKAORI, K.; YANAGITA, M. Insights into the Mechanisms of the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Continuum. **Nephron**, Jul 2016. ISSN 2235-3186. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398799 >.

5 WALD, R. et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. **JAMA,** v. 302, n. 11, p. 1179-85, Sep 2009. ISSN 1538-3598. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755696 >.

6 LO, L. J. et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. **Kidney Int,** v. 76, n. 8, p. 893-9, Oct 2009. ISSN 1523-1755. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641480 >.

7 HSU, C. Y. et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. **Ann Intern Med,** v. 141, n. 2, p. 95-101, Jul 2004. ISSN 1539-3704. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262664 >.

8 KAUSHAL, G. P.; SHAH, S. V. Challenges and advances in the treatment of AKI. **J Am Soc Nephrol,** v. 25, n. 5, p. 877-83, May 2014. ISSN 1533-3450. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480828 >.

9 HSU, C. Y. et al. Community-based incidence of acute renal failure. **Kidney Int,** v. 72, n. 2, p. 208-12, Jul 2007. ISSN 0085-2538. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507907 >.

10 GROUP., K. D. I. G. O. K. A. K. I. W. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.** Kidney inter., Suppl. 2**:** 1–138 p. 2012.

11 UCHINO, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **JAMA,** v. 294, n. 7, p. 813-8, Aug 2005. ISSN 1538-3598. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106006 >.

12 KAMIS, F. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. **J Crit Care,** v. 34, p. 89-94, Aug 2016. ISSN 1557-8615. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27288617 >.

13 BAUM, N.; DICHOSO, C. C.; CARLTON, C. E. Blood urea nitrogen and serum creatinine. Physiology and interpretations. **Urology,** v. 5, n. 5, p. 583-8, May 1975. ISSN 0090-4295. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1093306 >.

14 DUCHARME, M. P.; SMYTHE, M.; STROHS, G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations. **Ann Pharmacother,** v. 27, n. 5, p. 622-33, May 1993. ISSN 1060-0280. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8347916 >.

15 PETROVIC, S. et al. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. **Biochem Med (Zagreb),** v. 25, n. 2, p. 262-71, 2015. ISSN 1330-0962. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110039 >.

16 CHEN, L. X.; KOYNER, J. L. Biomarkers in Acute Kidney Injury. **Crit Care Clin,** v. 31, n. 4, p. 633-48, Oct 2015. ISSN 1557-8232. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410134 >.

17 CHAWLA, L. S. et al. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. **Crit Care,** v. 19, p. 93, Feb 27 2015. ISSN 1466-609X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887311 >.

18 TAMAKI, M. et al. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. **Kidney Int,** v. 85, n. 6, p. 1330-9, Jun 2014. ISSN 1523-1755. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284514 >.

19 CRUZ, D. N. et al. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically Ill adults. **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 9, n. 4, p. 663-72, Apr 2014. ISSN 1555-905X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24677553 >.

20 ORTIZ-SORIANO, V. et al. Assessment of a modified renal angina index for AKI prediction in critically ill adults. **Nephrol Dial Transplant**, Feb 19 2021. ISSN 1460-2385. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33605426 >.

21 MALHOTRA, R. et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. **Nephrol Dial Transplant,** v. 32, n. 5, p. 814-822, May 2017. ISSN 1460-2385. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402551 >.

22 RAPSANG, A. G.; SHYAM, D. C. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. **Indian J Crit Care Med,** v. 18, n. 4, p. 220-8, Apr 2014. ISSN 0972-5229. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872651 >.

23 SILVA, R. N. D.; FERREIRA, M. A. Nursing and society: Evolution of Nursing and of capitalism in the 200 years of Florence Nightingale. **Rev Lat Am Enfermagem,** v. 29, p. e3425, 2021. ISSN 1518-8345. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34037120 >.

24 THORSEN-MEYER, H. C. et al. Dynamic and explainable machine learning prediction of mortality in patients in the intensive care unit: a retrospective study of high-frequency data in electronic patient records. **Lancet Digit Health,** v. 2, n. 4, p. e179-e191, 04 2020. ISSN 2589-7500. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33328078 >.

25 SILVA JUNIOR, J. M. et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. **Rev Bras Anestesiol,** v. 60, n. 1, p. 20-31, 2010 Jan-Feb 2010. ISSN 1806-907X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169260 >.

26 VINCENT, J. L. 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,** v. 22, n. 7, p. 707-10, Jul 1996. ISSN 0342-4642. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239 >.

27 SVINGEL, L. S. et al. Prognostic and discriminative accuracy of the quick Sepsis-related Organ Failure Assessment compared with an early warning score: a Danish cohort study. **Emerg Med J**, Nov 01 2021. ISSN 1472-0213. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34725109 >.

28 FINKELSZTEIN, E. J. et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. **Crit Care,** v. 21, n. 1, p. 73, 03 26 2017. ISSN 1466-609X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342442 >.

29 ZARBOCK, A. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. **JAMA**, May 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209269 >.

30 KIRWAN, C. J. et al. Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients. **Intensive Care Med,** v. 38, n. 1, p. 76-84, Jan 2012. ISSN 1432-1238. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005822 >.

31 PEDROSO, J. A. et al. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and -262A > T ACE polymorphisms. **J Bras**

Nefrol, v. 32, n. 2, p. 182-94, 2010 Apr-Jun 2010. ISSN 2175-8239. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103678 >.

32 LI, X. C. et al. Proximal Tubule-Specific Deletion of the NHE3 (Na. **Hypertension,** v. 74, n. 3, p. 526-535, 09 2019. ISSN 1524-4563. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31352824 >.

33 DOWNIE, M. L. et al. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 16, n. 4, p. 620-630, 04 07 2021. ISSN 1555-905X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238367 >.

34 CASTROP, H.; SCHIEßL, I. M. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). **Am J Physiol Renal Physiol,** v. 307, n. 9, p. F991-F1002, Nov 01 2014. ISSN 1522-1466. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186299 >.

35 SANDS, J. M.; LAYTON, H. E. The physiology of urinary concentration: an update. **Semin Nephrol,** v. 29, n. 3, p. 178-95, May 2009. ISSN 1558-4488. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523568 >.

36 BARRETT, K. E. et al. **Fisiologia Médica de Ganong**. 24.

37 SANDS, J. M. Molecular approaches to urea transporters. **J Am Soc Nephrol,** v. 13, n. 11, p. 2795-806, Nov 2002. ISSN 1046-6673. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397052 >.

38 MCKEE, J. A. et al. Detection of Na(+) transporter proteins in urine. **J Am Soc Nephrol,** v. 11, n. 11, p. 2128-2132, Nov 2000. ISSN 1046-6673. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053490 >.

39 ZHOU, H. et al. Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. **Kidney Int,** v. 70, n. 10, p. 1847-57, Nov 2006. ISSN 0085-2538. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021608 >.

40 HU, M. C. et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. **Kidney Int,** v. 78, n. 12, p. 1240-51, Dec 2010. ISSN 1523-1755. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861825 >.

41 SILVEIRA, M. A. D. et al. Green propolis extract attenuates acute kidney injury and lung injury in a rat model of sepsis. **Sci Rep,** v. 11, n. 1, p. 5925, 03 15 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33723330 >.

42 SCHMIDT, C. et al. Regulation of renal sodium transporters during severe inflammation. **J Am Soc Nephrol,** v. 18, n. 4, p. 1072-83, Apr 2007. ISSN 1046-6673. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314327 >.

43 SCHMIDT, C.; HÖCHERL, K.; BUCHER, M. Cytokine-mediated regulation of urea transporters during experimental endotoxemia. **Am J Physiol Renal Physiol,** v. 292, n. 5, p. F1479-89, May 2007. ISSN 1931-857X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229673 >.

44 SCHMIDT, C. et al. Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis. **Crit Care Med,** v. 35, n. 9, p. 2110-9, Sep 2007. ISSN 0090-3493. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855824 >.

45 RODRIGUES, C. E. et al. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. **PLoS One,** v. 7, n. 1, p. e29893, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235348 >.

46 YOUHANNA, S. et al. Validation of Surrogates of Urine Osmolality in Population Studies. **Am J Nephrol,** v. 46, n. 1, p. 26-36, 2017. ISSN 1421-9670. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586769 >.

47 SUCHY-DICEY, A. M. et al. Tubular Secretion in CKD. **J Am Soc Nephrol**, Nov 2015. ISSN 1533-3450. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614381 >.

48 FUKUDA, M. et al. Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis. **Nephrol Dial Transplant,** v. 21, n. 8, p. 2172-7, Aug 2006. ISSN 0931-0509. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627609 >.

49 MACIEL, A. T.; PARK, M.; MACEDO, E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. **BMC Anesthesiol,** v. 13, n. 1, p. 31, Oct 2013. ISSN 1471-2253. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112801 >.

50 ANIORT, J. et al. Daily urinary urea excretion to guide intermittent hemodialysis weaning in critically ill patients. **Crit Care,** v. 20, p. 43, 2016. ISSN 1466-609X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895760 >.

51 CARVOUNIS, C. P.; NISAR, S.; GURO-RAZUMAN, S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. **Kidney Int,** v. 62, n. 6, p. 2223-9, Dec 2002. ISSN 0085-2538. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427149 >.

52 SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. **Am J Physiol Renal Physiol,** v. 292, n. 1, p. F423-9, Jan 2007. ISSN 1931-857X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940562 >.

53 LANGENBERG, C. et al. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant,** v. 21, n. 12, p. 3389-97, Dec 2006. ISSN

0931-0509. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998215 >.

54 PÉPIN, M. N. et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. **Am J Kidney Dis,** v. 50, n. 4, p. 566-73, Oct 2007. ISSN 1523-6838. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900456 >.

55 MACIEL, A. T.; VITORIO, D. Urine biochemistry assessment in critically ill patients: controversies and future perspectives. **J Clin Monit Comput,** v. 31, n. 3, p. 539-546, Jun 2017. ISSN 1573-2614. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038161 >.

56 NEJAT, M. et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. **Kidney Int,** v. 81, n. 12, p. 1254-62, Jun 2012. ISSN 1523-1755. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418979 >.

57 RODRIGUES, C. E. et al. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. **PLoS One,** v. 7, n. 1, p. e29893, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235348 >.

58 MACEDO, E. M. V. D.; MEHTA, R. L. Clinical Approach to the Diagnosis of Acute Kidney Injury. In: GILBERT, S. J. e WEINER, D. E. (Ed.). **National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases**. 6ed. PHILADELPHIA: ELSEVIER, 2014. p.p.294-303.

59 LIEBERTHAL, W.; NIGAM, S. K. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. **Am J Physiol,** v. 275, n. 5, p. F623-31, 11 1998. ISSN 0002-9513. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815122 >.

60 GOMEZ, H. et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. **Shock,** v. 41, n. 1, p. 3-11, Jan 2014. ISSN 1540-0514. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346647 >.

61 ZARBOCK, A.; GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. **Curr Opin Crit Care,** v. 20, n. 6, p. 588-95, Dec 2014. ISSN 1531-7072. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320909 >.

62 O'DONNELL, M.; MENTE, A.; YUSUF, S. Sodium and cardiovascular disease. **N Engl J Med,** v. 371, n. 22, p. 2137-8, 11 27 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427117 >.

63 MA, Y. et al. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. **N Engl J Med**, Nov 13 2021. ISSN 1533-4406. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34767706 >.

[64] WAITE, M. D. et al. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. **J Crit Care,** v. 28, n. 4, p. 405-12, Aug 2013. ISSN 1557-8615. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369520 >.

[65] OLSEN, M. H. et al. Association Between ICU-Acquired Hypernatremia and In-Hospital Mortality: Data From the Medical Information Mart for Intensive Care III and the Electronic ICU Collaborative Research Database. **Crit Care Explor,** v. 2, n. 12, p. e0304, Dec 2020. ISSN 2639-8028. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33354677 >.

[66] LINDNER, G. et al. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. **Am J Kidney Dis,** v. 50, n. 6, p. 952-7, Dec 2007. ISSN 1523-6838. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037096 >.

[67] VAN IJZENDOORN, M. C. et al. The Development of Intensive Care Unit Acquired Hypernatremia Is Not Explained by Sodium Overload or Water Deficit: A Retrospective Cohort Study on Water Balance and Sodium Handling. **Crit Care Res Pract,** v. 2016, p. 9571583, 2016. ISSN 2090-1305. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27703807 >.