

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

João Carlos Goldani

**Exame Microscópico de Sedimento  
Urinário como Biomarcador de  
Lesão Renal Aguda após Cirurgia  
Cardíaca com Circulação  
Extracorpórea**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre

2016

## Catalogação na Publicação

Goldani, João Carlos

Exame Microscópico do Sedimento Urinário como Biomarcador de Lesão Renal Aguda após Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea / João Carlos Goldani. -- 2017.

80 f. : tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2017.

Orientador(a): Profa. Dra. Elizete Keitel.

1. Lesão Renal Aguda. 2. Biomarcadores. 3. Microscopia do sedimento urinário. 4. Cirurgia Cardíaca. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Programa de Pós-Graduação em Patologia**  
**Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**

**João Carlos Goldani**

**Exame Microscópico de Sedimento Urinário como Biomarcador  
de Lesão Renal Aguda após Cirurgia Cardíaca com Circulação  
Extracorpórea**

Tese submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Patologia da  
Fundação Universidade Federal  
de Ciências da Saúde de Porto  
Alegre como requisito para a  
obtenção de grau de Doutor

Orientadora Prof. Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre**

2016

**Agradecimentos**

Prof. Dra. Elizete Keitel

Dr. Fabiano Klaus

José Antonio Tesser Poloni

Maria Solange Bressan Giordan

Larissa Pacheco

Roger Kirst

Raphael Salles

Ao Serviço de Cirurgia Cardíaca e à Unidade de Tratamento Intensivo Cirúrgica  
do Hospital São Francisco

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	
1.1 Evolução histórica do conceito de Insuficiência Renal Aguda – Lesão Renal Aguda	8
1.2. Epidemiologia da Lesão Renal Aguda	13
1.3. Lesão Renal Aguda após cirurgia cardíaca	14
1.4. Consequencias a curto e longo prazo da LRA	16
1.5. Limitações dos critérios atuais para definição de Lesão Renal Aguda	20
1.6. O diagnóstico diferencial entre Lesão Renal Aguda pré-renal (funcional) e renal (Necrose Tubular Aguda)	27
1.7. Busca de novos biomarcadores	30
1.8. Sedimento urinário como biomarcador	35
1.9. Referências bibliográficas	38
<b>2. OBJETIVOS</b>	53
<b>3. ARTIGO</b>	54
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	66
<b>5. ANEXOS</b>	68
A. Instrumento de Coleta de Dados	68
B. Parecer de Comitê de Ética em Pesquisa	69

## **Lista de Abreviaturas Utilizadas**

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*

ASC-ROC – área sob a curva da *Receiver Operating Characteristic*

CEC – circulação extracorpórea

DCE – Depuração da creatinina endógena

DP – desvio padrão

DRC – doença renal crônica

EFNa – excreção fracionada de sódio

EFUr – excreção fracionada de uréia

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

IGFBP 7 – *Insulin-like growth factor binding protein - 7*

IL-18 – interleucina 18

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRT – Insuficiência Renal Terminal

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KIM-1 – *Kidney Injury Molecule 1*

L-FABP – *liver fatty acid binding protein*

LRA – lesão renal aguda

NGAL – Lipocalina do neutrófilo associada a gelatinase

RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage Renal Disease*

TIMP -2 – *Tissue inhibitor of metalloproteinase*

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

## Resumo

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome frequente, principalmente em pacientes hospitalizados, sendo associada com morbidade e mortalidade aumentadas. Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca apresentam LRA como complicação em 22,3% dos casos, sendo que 2,3% necessitam terapia renal substitutiva. LRA é definida como uma diminuição abrupta da taxa de filtração glomerular avaliada pelo aumento do nível sérico de creatinina e a diminuição do volume de diurese de acordo com critérios do KDIGO. Entretanto estes critérios tem limitações, o que motivou a busca de novos biomarcadores que indicassem a lesão renal precocemente, estratificassem a gravidade e fossem preditores de desfechos adversos. O exame de urina pode ser considerado um biomarcador. Há evidências de que o sedimento urinário pode ser útil na distinção de LRA pré-renal da renal. O objetivo deste trabalho é avaliar a capacidade de o sedimento urinário prever LRA em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Avaliamos 114 pacientes com média de idade de 62,3 anos, 67,5% homens, com creatinina média de 0,91 mg/dL (DP 0,22). A urina foi examinada nas primeiras 24 horas após a cirurgia. O sedimento urinário foi avaliado quanto à presença de células epiteliais tubulares e cilindros granulosos e correlacionado com o desenvolvimento de LRA, de acordo com os critérios do KDIGO. Vinte e três pacientes (20,17%) desenvolveram LRA com o critério da Cr e 76 (66,67%) com o critério de oligúria. Quatro pacientes necessitaram diálise. A mortalidade foi de 3,51%. O exame do sedimento como preditor de LRA-critério creatinina mostrou uma sensibilidade de 34,78% e especificidade de 86,81%, com uma razão de

verossimilhança positiva de 2,64 e negativa de 0,75. Considerando LRA com critério de oligúria, a sensibilidade foi de 23,8% e a especificidade de 92,11%, com razão de verossimilhança positiva de 3,0 e negativa de 0,83. Concluimos que o sedimento urinário pode ser considerado um biomarcador de LRA mas deverá ser usado juntamente com os novos biomarcadores para aumentar seu poder de discriminação.

Palavras chave: Lesão Renal Aguda, Cirurgia cardíaca, Circulação extracorpórea, Biomarcadores, Microscopia do sedimento urinário, Urinálise

## 1. INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA), anteriormente denominada Insuficiência Renal Aguda (IRA), é uma síndrome frequente, ocorrendo principalmente em pacientes hospitalizados, sendo associada com significativa morbidade e mortalidade. O conceito atual é de uma diminuição abrupta, em horas ou dias, da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e que se manifesta com ou sem oligúria, sendo a diminuição da TFG estimada pela variação do nível sérico de creatinina (Bellomo e cols.,2012)

A LRA é um problema global, tanto em países com alta como nos de baixa renda, que apresenta complicações importantes a longo prazo. Pela sua dimensão o problema necessita da cooperação de várias especialidades médicas e de uma ação internacional (Lameire e cols., 2013). Face a esta situação a comunidade de nefrologistas através da Sociedade Internacional de Nefrologia lançou uma iniciativa, chamada Oby25, que tem como objetivo que não ocorra nenhuma morte por LRA sem tratamento nos países de baixa-renda até 2025 (Mehta e cols., 2007).

Nos últimos anos tem sido muito discutida a definição de LRA em busca de um consenso que permita a comparação entre os estudos epidemiológicos e principalmente para se avaliar intervenções terapêuticas.

### **1.1. Evolução histórica do conceito de Insuficiência Renal Aguda – Lesão Renal Aguda**

Eknoyan (2008) realizou uma revisão histórica da emergência do conceito de Lesão Renal Aguda desde Galeno (119-200) que reconhecia que a supressão da diurese podia ocorrer na presença ou ausência, ao exame físico, de uma bexiga distendida. As causas quando a bexiga estava vazia incluíam cálculos e sangue. No século XVIII

Giovanni Batista Morgagni (1682-1771), classificou a supressão de urina, que denominou *ischuria*, em relação ao nível anatômico em que ocorria classificando em *ischuria vesicalis*, *ischuria ureterica*, *ischuria urethralis* e *ischuria renalis*. No século XVIII, William Heberden (1710-1801), reconhecia um quadro clínico do que viria a ser denominado Insuficiência Renal Aguda, ao relatar um caso de “uma supressão total da urina que durou sete dias e o paciente se recuperou. Mas em geral esses pacientes, que não podem ser curados, sucumbem à doença no sexto ou sétimo dia”. Em 1827, Richard Bright (1789-1858), descreveu o quadro clínico e os correspondentes achados anatomopatológicos da perda da função renal que passou a ser denominada Doença de Bright. Logo se observou que diferentemente da forma crônica da Doença de Bright que sempre levava ao óbito, havia uma forma Aguda em que em alguns casos havia recuperação do paciente. No início do século vinte foi observada a relação entre o choque traumático e a diminuição da diurese, sendo importante o trabalho de Walter Cannon (1871-1945). Com o desenvolvimento dos estudos de fisiologia renal, principalmente com o desenvolvimento do conceito de depuração, Homer Smith (1895-1962) introduziu o termo Insuficiência Renal Aguda em oposição a Insuficiência Renal Crônica. Na segunda guerra atendendo as vítimas de esmagamento pelos bombardeios de Londres Bywaters e Beall formulam o conceito moderno da Insuficiência Renal Aguda. Logo após veio a possibilidade de tratamento com hemodiálise, substituindo a função renal até haver a recuperação do rim o que muito motivou o estudo desta doença. Muitos estudos de histologia e fisiologia começaram a ser realizados construindo-se desta forma uma compreensão e definição de um modelo de doença.(Eknayan , 2008).

Desde então o conceito da síndrome foi pensado como a diminuição da taxa de filtração glomerular, sendo esta definida a partir da diminuição do volume de diurese para menos do que 400 mL por dia (oliguria) e pelo aumento do nível sérico de creatinina. Por

ser a taxa de filtração glomerular uma variável contínua, havia grande variação no valor de creatinina usado como definição em diferentes estudos o que tornava difícil a realização de comparações. Um grupo de intensivistas e nefrologistas reuniu-se em 2002 na cidade de Vicenza na Itália, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) (Bellomo e cols., 2004) e estabeleceram uma definição consensual e um estadiamento com o acrônimo de RIFLE. Baseando a definição e classificação em três variáveis: creatinina, taxa de filtração glomerular e volume de diurese, classificadas em quatro estágios:

R – *risk* (risco): aumento de 1,5 vezes do valor da creatinina sérica ou diminuição de 25% da TFG ou diurese menor do que 0,5 mL/kg/hora por 6 horas;

I – *injury* (lesão): aumento de 2 vezes do valor da creatinina sérica ou diminuição de mais de 50% da TFG ou diurese menor do que 0,5 mL/kg/hora por 12 horas;

F – *failure* (falha): aumento da creatinina sérica maior do que 3 vezes acima do basal ou diminuição da TFG maior do que 75% ou creatinina sérica acima de 4 mg/dL com aumento agudo de 0,5 mg/dL ou diurese menor do que 0,3 mL/kg/hora por 24 horas ou anúria por 12 horas;

L – *loss of kidney function* (perda da função renal): em terapia de substituição da função renal (TSR) por mais de 4 semanas;

E – *end stage kidney disease* (insuficiência renal terminal): em TRS por mais de 3 meses.

Vários estudos comprovaram a capacidade destes critérios predizerem a necessidade de diálise e de mortalidade, em pacientes críticos e em situações relacionadas a trauma. (Sever e cols, 2011). Analisando 5.383 pacientes de unidade de tratamento

intensivo (UTI) Hoste e cols. (2006), utilizando o critério RIFLE observaram LRA em 67%, sendo que as classes R, I e F estiveram associadas com maior tempo de hospitalização e maior mortalidade.

Em 2007 um novo consenso, o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) modificou estes critérios. Introduziu-se um valor absoluto de aumento da creatinina (0,3 mg/dL em 48 horas), não se considerou mais a TFG como critério pela dificuldade em medi-la ou estima-la, e suprimiu-se as categorias *Loss* e *End Stage Renal Disease* por serem desfechos. Foram definidos três estágios: 1, 2 e 3, em substituição aos R, I e F. Também foi proposta a mudança do nome de Insuficiência Renal Aguda para Lesão Renal Aguda com o objetivo de abarcar todo o espectro da doença e não apenas as formas mais graves (Mehta e cols., 2007). O critério de aumento absoluto do valor da creatinina sérica de 0,3 mg/dL foi baseado nos estudos de Chertow e cols. (2005), Lasnigg e cols. (2004) e Levy e cols. (2005), que demonstraram a associação deste aumento com desfechos adversos. Mesmo aumentos transitórios da creatinina, durando 1 a 3 dias com recuperação da função renal, apresentaram associação com maior mortalidade, com uma razão de chances de 2,26 (IC 95% 1,85-2,76) (Uchino e cols., 2010).

Os aumentos da creatinina sérica são relativos ao valor basal. Este, entretanto, nem sempre é conhecido, tornando-se necessário estimar a creatinina basal a partir da suposição de que o paciente tivesse uma função renal normal utilizando uma das fórmulas de estimativa da Depuração da Creatinina Endógena (DCE) de forma inversa. A melhor forma de realizar esta estimativa ainda não foi claramente definida e é assunto controverso.

A capacidade da classificação AKIN em prever desfechos adversos foi comprovada não só em pacientes de unidades de tratamento intensivo; Kwon e cols.

(2010) realizaram observação em pacientes hospitalizados e identificaram LRA em 1,2% destes, sendo 29,2% no estágio 1, 36,5% no estágio 2 e 34,4 % no estágio 3. Os pacientes em estágio 3 tiveram maior mortalidade.

Em 2012 ocorreu nova atualização dos critérios de LRA, agora sob a égide da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) que manteve basicamente os critérios da AKIN sendo acrescentado ao estágio 1 o aumento de 50% da creatinina ocorrendo dentro de sete dias. O início de terapia de substituição da função renal passou a ser considerado como estágio 3. O KDIGO manteve o critério de oligúria e o estadiamento em três classes. Zeng e cols, (2014) estudaram a variação da incidência de LRA conforme as diferentes definições. Encontraram uma incidência de LRA de 18,3% usando o critério KDIGO, 16,6% o AKIN, 16,1% o RIFLE e 7,0% o da cinética da creatinina. Todos foram associados com maior risco de morte e maior utilização de recursos. As razões de chance para mortalidade na hospitalização foram de 5,2 para o critério da cinética da creatinina, 2,9 para o RIFLE, 2,8 para o KDIGO e 2,6 para o AKIN. Houve concordância no diagnóstico e no estadiamento entre as definições RIFLE, AKIN e KDIGO.

## **1.2. Epidemiologia da Lesão Renal Aguda**

A LRA ocorre globalmente. A incidência na população em geral é estimada entre 2.000 e 3.000 pmp/ano, e a necessidade de TRS de 200 a 300 pmp/ano. Em pacientes

hospitalizados ocorre LRA em 21%, sendo 80% estágio 1 e 2% necessitando TRS. Também foi observado que a incidência está aumentando e que há diferenças entre os países desenvolvidos e os de baixa renda (Metha e cols.,2015).

Atualmente grande parte dos casos de LRA ocorrem nas Unidades de Tratamento Intensivo. Em um estudo multicêntrico com 29.269 pacientes observados, tendo oligúria (menos de 200 mL em 12 horas) e aumento da uréia como critério de LRA, Uchino e cols. (2005) encontraram 5,7% de casos de LRA, destes 72% necessitaram TRS, sendo a maioria (47,5% ) por choque séptico. Dos casos cirúrgicos (41,1%), 23,2% eram pós cirurgia cardíaca. A mortalidade geral foi de 60,3%.

Utilizando a classificação RIFLE e analisando uma região da Escócia com 523.390 habitantes, Ali e cols. (2007) encontraram uma incidência de LRA de 1811 pmp, e de LRA sobreposta a Doença Renal Crônica de 336 pmp; 8% dos pacientes com LRA necessitaram TRS. Curiosamente o critério RIFLE não foi preditor da mortalidade em 90 dias ou seis meses.

Em estudo de pacientes beneficiários do programa MEDICARE nos Estados Unidos, hospitalizados entre 1992 e 2001, Xue e cols. (2006) demonstraram que a incidência de Insuficiência Renal Aguda vem aumentando, de 14,6 casos por 1000 altas em 1992 para 36,4 casos por 1000 altas em 2001.

### **1.3. Lesão Renal Aguda após cirurgia cardíaca**

A cirurgia cardíaca apresenta como complicação frequente a LRA que está associada com maior tempo de internação maior custo e maior mortalidade.

Em uma série de 2.844 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea Conlon e cols. (1999) mostraram que 8 % desenvolveram LRA, sendo que 0,7% necessitaram diálise. O critério utilizado para definir LRA foi o de um aumento de 1,0 mg/dL ou mais no nível sérico da creatinina em relação ao basal. A mortalidade dos pacientes que desenvolveram LRA foi de 14% em relação a 1% dos demais pacientes. Comparando os pacientes com LRA que necessitaram diálise com os que não dialisaram a mortalidade foi de 28% contra 1,8%. Chertow e cols. (1998) analisaram 42.773 casos submetidos a cirurgia cardíaca e encontraram 1,1% que necessitaram diálise e que apresentaram uma mortalidade de 63,7%; após ajustes para comorbidades e complicações pós-operatórias, a razão de chances de mortalidade foi de 7,9 (IC 95% 6-10). A circulação extra-corpórea (CEC) está associada com maior incidência de LRA com necessidade de diálise, 2,9% versus 1,4% no grupo sem CEC. (Stallwood e cols., 2004). Utilizando o critério RIFLE D'Onofrio e cols. (2010) encontraram, em 2.488 pacientes, a ocorrência de 23,5% de LRA, com uma mortalidade de 5,5% versus 1,5% nos pacientes sem LRA. Utilizando o critério AKIN Li, e cols, (2011) analisaram 964 casos de cirurgia cardíaca com CEC encontrando uma incidência de LRA de 18,8%, com 7% necessitando diálise.

Comparando os critérios RIFLE e AKIN, numa análise de 1.881 adultos submetidos a cirurgia cardíaca, Bastin e cols, (2013) encontraram uma incidência de LRA de 25,9% e 24,9% respectivamente. O critério AKIN correlacionou melhor com mortalidade do que o RIFLE. Os critérios AKIN e KDIGO foram idênticos. Engelberger e cols. (2011) ao analisarem 4.836 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea observaram uma incidência de LRA de 26,3% pelo critério AKIN e de 18,9% pelo critério RIFLE. Em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio em uma população do sudeste asiático Chun e cols. (2016) descreveram uma incidência de LRA de 36,2%, sendo que 5,5% necessitaram diálise.

Kuitunen e cols. (2006) utilizando o critério RIFLE descrevem uma incidência de LRA de 19,3% similar aos demais relatos.

Em uma metanálise de 46 estudos, com 242.388 participantes Pickering e cols. (2015) encontraram 18,2% de LRA, com 2,1% necessitando TRS. Outra metanálise, realizada por Hu e cols. (2016) encontrou uma incidência de LRA de 22,3% e de 2,3% que necessitaram diálise. Há uma importante incidência de LRA como complicação de cirurgia cardíaca de acordo com os critérios atuais (RIFLE, AKIN e KDIGO), principalmente quando realizada com circulação extracorpórea, e a LRA está associada com maior mortalidade a curto e longo-prazo, sendo esta maior nos pacientes que necessitaram TRS.

A causa da LRA pós cirurgia cardíaca é complexa e não está completamente esclarecida. Além das causas hemodinâmicas, associadas a lesão por isquemia/reperfusão, são consideradas como possíveis causadores de lesão toxinas exógenas e endógenas, ativação neuro-humoral, fatores metabólicos, embolia, inflamação e estresse oxidativo. Estes fatores podem atuar desde antes da cirurgia, no período intraoperatório antes e após a circulação extracorpórea (Bellomo e cols., 2008)

#### **1.4. Consequências a curto e longo prazo da LRA**

A mortalidade no período da hospitalização é maior nos pacientes com LRA, bem como o tempo de permanência na UTI e a duração da hospitalização, tendo como consequência maior custo. Uma preocupação mais recente foi com as consequências a

longo prazo dos pacientes que apresentaram um episódio de LRA e sobreviveram, mesmo quando sua função renal retorna aos níveis basais.

Hansen e cols. (2015) acompanharam 4.742 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, dos quais 1.457 (30,7%) desenvolveram LRA nos primeiros 30 dias de pós-operatório. Em 5 anos os pacientes que desenvolveram LRA tiveram maior risco de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade do que os pacientes que não apresentaram LRA, a razão de chances foi de 1,41 (IC 95% 1,11-1,80) para os eventos cardiovasculares e de 1,37 (IC 95% 1,05 – 1,80) para mortalidade. Os riscos foram maiores nos pacientes com estágio 2 e 3 da classificação KDIGO.

Em uma revisão sistemática e metanálise Coca e cols. (2009) encontraram 8,9 mortes/100 pacientes-ano nos que apresentaram LRA contra 4,3 mortes/100 pacientes-ano nos que não tiveram LRA. Em relação à incidência de Doença Renal Crônica (DRC) em pacientes que tiveram episódio de LRA e não apresentavam DRC previamente, encontraram uma taxa de 6,2 eventos/100 pessoas-ano e uma taxa de 4,2 eventos/100 pessoas-ano de Insuficiência Renal terminal.

Hobson e cols. (2009) analisaram a sobrevida de 2.973 pacientes que não tinham história de DRC submetidos a cirurgia torácica entre 1992 e 2002, e tiveram alta vivos. Destes, 1.265 haviam apresentado LRA conforme o critério RIFLE. Os autores concluíram que após 10 anos o risco de morte associado com LRA permanece alto mesmo para pacientes com completa recuperação da função renal, sendo que sobreviveram 44% dos pacientes que tiveram LRA versus 63% dos que não tiveram LRA. LRA foi um fator de risco independente para a mortalidade. As classes de LRA tiveram uma razão de

chances progressivamente maior de 1,23 para a classe *Risk* , 1,45 para classe *Injury* a 2,14 para a classe *Failure*.

Loef e cols. (2005), analisando 843 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea também encontraram maior mortalidade em 100 meses nos pacientes que haviam apresentado LRA com uma razão de chances ajustada de 1,63 (IC 95% 1,15 – 2,32), este risco era independente de ter ocorrido recuperação da função renal quando da alta.

Pacientes que necessitam de terapia de substituição renal (TRS) têm um pior prognóstico tanto a curto como a longo prazo. De Corte e cols. (2016) estudaram 1292 pacientes que necessitaram TRS dos 23.665 atendidos em UTI. A mortalidade durante a internação foi de 59,7% e ao final de 3 anos de 72,1%. Dos pacientes que tiveram alta, em um ano, 48,4% haviam recuperado completamente a função renal, 32,6% permaneciam com algum déficit e 19,0% permaneciam em diálise. Em 3 anos 39,8% permaneciam com a função renal preservada, 32,0% com algum déficit e 28,1% em diálise. A dependência da diálise esteve associada com diabetes e DRC prévias.

Em um estudo baseado em população, Wald e cols. (2015) analisaram 3.769 pacientes com LRA que necessitaram diálise durante a hospitalização e compararam com um grupo controle de 13.598 pacientes, a mediana do tempo de seguimento foi de 3 anos. A incidência de necessidade de diálise crônica foi de 2,63 por 100 pessoas-ano para os pacientes que tiveram LRA e realizaram diálise e de 0,91/100 pessoas-ano para o grupo controle, a razão de chances ajustada foi de 3,23 (IC 95% 2,70-3,86). Entretanto não houve diferença na mortalidade de todas as causas que foi de 10,10 e 10,85 por 100 pessoas-ano, respectivamente, razão de chances ajustada de 0,95 (IC 95% 0,89-1,02)

Analisando uma coorte de 97.782 pacientes de UTI dos quais 5,4% tiveram LRA, Rimes-Stigare e cols. (2015) concluíram que a LRA está associada com maior risco de morte a curto e longo prazo, bem como ao risco de doença renal crônica e insuficiência renal terminal (IRT) comparado com o grupo controle. O seguimento foi de um a 7 anos, sendo a mediana 2,1 anos. Em 5 anos a mortalidade foi de 61,8% para os pacientes com LRA versus 39,1% para os controles. Doença renal crônica foi mais frequente nos pacientes com LRA (6,0%) do que nos controles 0,4%, bem como IRT 2,0% versus 0,08% respectivamente. Analisando o tempo de recuperação do nível de creatinina em relação ao pico, Swaminathan e cols. (2010) estudaram 10.275 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, 10,8% dos pacientes desenvolveram LRA de acordo com o critério AKIN. A diminuição da creatinina em 24h após a de pico esteve associada com menor mortalidade em um ano.

A função renal diminuída pré-operatória é um importante preditor do risco de morte em curto e longo prazo. Lok e cols. (2004) analisaram 26.506 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio comparando a sobrevida em três grupos conforme a creatinina sérica pré-operatória: menor que 120 micromol/L, entre 120 e 180 micromol/L e superior a 180 micromol/L. A mortalidade durante a hospitalização foi de 12,7% no grupo de mais de 180 micromol/L, de 4,7% no grupo intermediário e de 1,6% nos pacientes com função renal normal. A mortalidade em um ano foi de 29,3% no grupo moderado-severa, 11,1% no grupo com leve diminuição e 3,8% nos pacientes com função renal normal. Após ajustar para fatores de confusão, encontraram para a mortalidade uma razão de chances de 4,6 (IC 95% 2,3-5,8). Estes resultados são corroborados no estudo de Rimes-Stigare e cols. (2015) em que pacientes com DRC ou IRT tiveram maior mortalidade em 5 anos.

Lim e cols. (2015) acompanharam por 44,2 meses pacientes que necessitaram diálise após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e observaram desenvolvimento de doença renal crônica principalmente nos pacientes com creatinina alterada pré-cirurgia. Analisando pacientes que realizaram diálise e sobreviveram, Wu e cols. (2014) observaram que os pacientes que realizaram diálise tiveram maior número de eventos cardiovasculares, 19,3/1000 pessoas-ano em comparação com o grupo que não apresentou LRA, 10,3/1000 pessoas-ano. Em relação à mortalidade de todas as causas, o grupo que realizou diálise teve maior mortalidade a longo prazo, *hazards-ratio* 1,67 (IC 95% 1,57-1,79).

A duração da LRA pós-operatória parece ter importância nos desfechos a longo prazo, analisando períodos de duração curta (menos de 2 dias), média (3 a 6 dias) e longa (mais de 7 dias) e correlacionando com o grau de severidade da LRA: estágios maiores e duração maior foram independentemente associados com risco aumentado de mortalidade a longo prazo. Os autores concluíram que a duração da LRA pós-operatória é um preditor de sobrevida a longo prazo (Coca e cols., 2010). Hu e cols. (2016) realizaram revisão sistemática e metanálise tendo selecionado 91 estudos com 320.086 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e encontraram uma incidência de LRA, com critérios RIFLE, AKIN ou KDIGO, de 22,3% (19,8-25,1%), sendo no estágio 1 de 13,6%, no estágio 2 de 3,8% e no estágio 3 de 27%. A percentagem de pacientes que necessitaram TRS foi de 2,3%. A mortalidade a curto prazo foi de 10,7% e a longo prazo de 30%. Também foi maior o tempo de internação em UTI e de duração da hospitalização dos pacientes com LRA.

Pickering e cols, (2015b) analisaram 46 estudos com um total de 242.388 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. A incidência de LRA foi 18,2% e de necessidade de TRS de 2,1%. A mortalidade foi maior nos pacientes

com LRA (4,6%) do que nos sem LRA (1,5%), com uma razão de risco ajustada de 2,2 (IC 95% 1,8-2,8), enquanto que para pacientes submetidos a TRS a razão de risco foi 3,8 (IC 95% 2,9-5,0). A mortalidade a longo prazo também foi maior para os pacientes com LRA tendo uma razão de risco de 2,0 (IC 95% 1,7-2,3). Comparando com os pacientes sem LRA houve correlação entre a mortalidade e os estágios de gravidade da LRA: no estágio 1 a razão de risco foi 2,4, no estágio 2 foi 7,0 e no estágio 3, 17,2. As diferentes definições de LRA, AKIN ou RIFLE, não influenciaram a associação com mortalidade, nem os critérios de elevação da creatinina ou volume urinário. Houve também uma associação com maior frequência de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com LRA. O autor conclui que houve um aumento do risco de morte associado com LRA que persiste mesmo quando consideradas as inconsistências entre os estudos, e uma clara relação de dose-reposta entre a gravidade da lesão renal e o prognóstico (Pickering e cols.,2015 b).

Atualmente, além da mortalidade imediata e do aumento do tempo de internação, acredita-se que os pacientes que apresentaram LRA e sobreviveram terão maior mortalidade e maior risco de desenvolverem Doença Renal Crônica a longo prazo do que pacientes que não apresentaram LRA.

### **1.5. Limitações dos critérios atuais para definição de Lesão Renal Aguda**

Os critérios atuais para definição de Lesão Renal Aguda, RIFLE, AKIN e KDIGO têm sido amplamente aceitos, entretanto também muito criticados por várias limitações o que gerou enorme interesse na busca de alternativas. Embora tenham ocorrido avanços ainda persistem muitas incertezas. É necessário uma definição uniforme tanto para a clínica como para a pesquisa que deveria ser pouco complexa, ter boa correlação entre os estágios e os desfechos, ter alta sensibilidade e especificidade, e custo razoável (Thomas e cols., 2015).

A não existência de um padrão ouro bem definido para a Necrose Tubular Aguda é a maior dificuldade na busca de uma definição (Waikar e cols., 2012). Como a biópsia renal não estaria comumente indicada e mesmo poderia ser normal em fases iniciais ou menos severa da LRA não pode ser considerada padrão ouro. A principal dificuldade encontra-se nos quadros de sepse, predominantes nas Unidades de Tratamento Intensivo. Em uma revisão sistemática Langenberg e cols. (2008) encontraram 12 estudos experimentais em animais e seis em pacientes, sendo que, não verificaram alterações renais histopatológicas consistentes, frequentemente a histologia era normal ou apresentava alterações inespecíficas. Chu e cols., (2014) tentaram analisar uma série de biópsias e correlacionar com a classificação do KDIGO, inclusive considerando a de Doença Renal Aguda, entre a LRA e os três meses que definem a Doença Renal Crônica, e não conseguiram estabelecer um padrão.

#### 1.5.1. Volume de diurese

A oligúria definida como diurese de 24 horas menor do que 400 mL fundamenta-se no conceito de que este é o menor volume de urina que, utilizando a capacidade de

concentração máxima, é necessário para excretar a carga diária de solutos (Klahr e Miller, 1998). Entretanto, pode haver LRA sem oligúria (Anderson e cols., 1977). Quando ocorre anúria deve-se excluir obstrução do trato urinário, glomerulonefrite rapidamente progressiva, necrose cortical bilateral ou oclusão do fluxo sanguíneo renal, mesmo sem oligúria obstrução sempre deve ser afastada.

Desde o consenso RIFLE a oligúria passou a ser definida como diurese inferior a 0,5 mL/kg/hora por 6 horas ou mais, permanecendo o critério no consenso AKIN e KDIGO. O critério da oligúria diagnóstica com maior frequência a LRA, 24% quando se considera o critério de aumento da creatinina para 52% com o critério de oligúria (Macedo e cols., 2011) ou em outra pesquisa, 17,7% com o aumento da creatinina e 55,6% pelo critério da oligúria (McIlroy e cols., 2013). Macedo e cols. (2011) concluíram que o critério de oligúria sem aumento da creatinina apresentou mortalidade maior (8,8%) do que os pacientes sem oligúria (1,3%), sendo pior quando a oligúria foi mais prolongada. Para estes autores a oligúria é um marcador precoce e sensível e está associada a efeitos adversos. Leedahl e cols. (2014) demonstraram em pacientes com choque séptico que períodos de oligúria entre 3 e 5 horas foram preditores de necessidade de TRS e de mortalidade. Para McIlroy o critério de oligúria não mostrou associação com mortalidade, TRS ou maior permanência na UTI e no hospital. Prowle e cols. (2011) observaram que a maioria dos episódios de oligúria não foram seguidos por LRA pelo critério da creatinina sérica. Quando presentes os dois critérios (creatinina e oligúria) o prognóstico é pior conforme demonstrado por Kellum e cols. (2015).

Outro ponto controverso é a quantificação da oligúria. Vaara e cols. (2016) encontraram como significativo o valor de menos de 0,3 mL/kg/horas por seis horas que tiveram associação com maior risco de morte em 90 dias ou menos de 0,1 mL/kg/hora

por 3 horas que apresentou maior necessidade de TRS. Md Ralib e cols. (2013) também sugerem que o valor de 0,3 mL/kg/hora por 6 horas estaria associado com mortalidade e diálise; consideram o critério atual muito liberal. A dificuldade em relação a este critério é que o débito urinário pode corresponder a uma resposta fisiológica, ser alterado pelo uso de diuréticos ou pela reposição de volume.

A diurese deveria ser medida a cada hora, havendo dispositivos automatizados com esta finalidade, entretanto em geral não disponíveis na maioria dos hospitais. Entretanto, a medida da diurese em períodos de 6 horas pode ser utilizada sem perder a especificidade (Macedo e cols., 2011).

Uma distinção difícil é a de quando a oligúria passa de pré-renal (funcional) para renal (necrose tubular aguda). O julgamento clínico e a resposta à reposição de volume são os critérios práticos em geral utilizados. Se a LRA persiste por mais de 48 horas após a ressuscitação com fluidos, não retornando a concentração da creatinina sérica para um valor mais ou menos 10% do valor basal a LRA seria intrínseca.

Em relação à explicação fisiopatológica, acredita-se que a oligúria é consequência da diminuição da taxa de filtração glomerular (Rahman e Conger, 1994). O nível residual de filtração glomerular é o principal determinante, sendo os paciente não oligúricos os com maior nível residual.

A oligúria é um importante biomarcador precoce de LRA, sua ocorrência é ominosa e merece atenção, entretanto deve ser analisada em contexto com o estado de volume efetivo do paciente (Cerdeira, 2011), necessitando ser interpretada através de um julgamento clínico.

#### 1.5.2. Nível sérico de Creatinina

A creatinina é um aminoácido com peso molecular 113,2 derivado da creatina, que é liberada no plasma a uma taxa relativamente constante e é livremente filtrada pelo glomérulo e não é reabsorvida, mas tem secreção tubular. O nível sérico de creatinina é a base da atual definição de LRA, entretanto tem sido alvo de críticas e gerado a busca de definições alternativas através de outros biomarcadores. Como há um retardo entre a ocorrência da lesão e o aumento da creatinina busca-se um marcador mais precoce. A creatinina é influenciada por idade, peso, raça, catabolismo e uso de medicamentos. Seu nível depende além da eliminação renal, da geração de creatinina e do seu volume de distribuição. Outra dificuldade é que a relação do nível de creatinina sérica com a taxa de filtração glomerular é exponencial, portanto pequenos aumentos nas fases iniciais correspondem a diminuições significativas da TFG, tornando mais difícil a detecção de disfunções leves ou moderadas. Como a creatinina tem uma depuração extra-renal esta proporção se acentua com a queda da função renal passando a corresponder a uma maior percentagem da excreção. Finalmente é necessário que o nível de creatinina esteja estável para poder se estimar a TFG, se está em descenso ou aumento não é possível utilizar as fórmulas de estimativa da TFG. Conseqüentemente, quando o paciente está em diálise também não podemos estimar a TFG pelas fórmulas. Muitas críticas à creatinina são geralmente teóricas, não baseadas em evidências. O que encontramos são dados robustos da sua utilidade como biomarcador da LRA. Loeff e cols. (2005) ao estudar 843 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca verificou que 145 (17,2%) apresentam um aumento de 25% do nível de creatinina na primeira semana após a cirurgia; destes aumentos, 37,5% ocorreram no primeiro dia e 75,5% nos dois primeiros dias. Os pacientes com aumento da creatinina tiveram uma mortalidade durante a hospitalização de 14,5%, enquanto os que não tiveram aumento foi de apenas 1,1%. Num seguimento de 100 meses verificaram

que o grupo que tivera aumento da creatinina tinha uma razão de chances de 1,83 (IC 95% 1,38-3,20) para mortalidade a longo prazo.

Tolpin e cols. (2012) analisaram 3.914 pacientes submetidos a cirurgias de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea considerando a creatinina como uma variável contínua e concluíram que aumentos menores do que os propostos nos critérios atuais tinham valor prognóstico em relação a mortalidade. Aumentos de creatinina de até 0,2 mg/dL mostraram uma razão de chances de 4,13 (IC 95% 1,37-12,45) de aumento do risco de mortalidade em 30 dias.

A relação entre o incremento do nível sérico da creatinina e a função renal basal foi estudada por Broce e cols. (2011) que constataram que para TFG acima de 60 mL/min o aumento de 0,2 mg/dL de creatinina já era significativo como preditor de mortalidade (Razão de Chance de 1,57), para TFG entre 30 e 59 mL/min o incremento se tornava significativo a partir de 0,3 mg/dL (RC 1,80) e para TFG menor do que 30 mL/min o incremento deveria ser superior a 0,5 mg/dL. Interessante foi o achado de Julie Ho e cols. (2012) que estudando pacientes submetidos a cirurgia cardíaca verificaram que aumento maior de 10% da creatinina 6 horas após a cirurgia predizia risco de LRA (RC 6,38 – IC 95% 2,37-17,2) enquanto que uma diminuição de 10% predizia redução do risco (RC 0,27 – IC 95% 0,18-0,76).

Mudanças subclínicas na creatinina sérica em pacientes com função renal normal no pré-operatório e submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea mostraram associação independente com a mortalidade em 30 dias, razão de chances de 4,13 (IC 95% 1,37-12,45) (Tolpin e cols., 2012). Entretanto Liu e cols. (2015) argumentam que o critério de elevação absoluta de creatinina de 0,3 mg/dL pode gerar

um certo número de falsos positivos por variações aleatórias, tanto biológicas como laboratoriais.

Discute-se também se o aumento da creatinina deve ser avaliado em número absoluto ou percentagem. Principalmente quando a creatinina basal já é elevada em pacientes com Doença Renal Crônica. Waikar e cols. (2009) realizaram uma análise da cinética da creatinina e verificaram que o valor absoluto é válido mas que o tempo para ocorrer a elevação é importante e propõe uma nova classificação. Estágio 1: aumento de 0,3 mg/dL em 24 horas ou 0,5 mg/dL em 48 h. Estágio 2 aumento de 0,5 mg/dL em 24 h ou 1,0 mg;dL em 48 horas. Estágio 3 um aumento de 1,0 mg/dL em 24 h ou 1,5 mg/dL em 48 horas. Libório e cols. (2013) compararam a cinética da creatinina com os critérios KDIGO e concluíram que aquela seria melhor em pacientes com Doença Renal Crônica prévia.

Também são estudadas maneiras de determinar a TFG na LRA. A DCE e as fórmulas para sua estimativa tem encontrado dificuldades em serem utilizadas pela instabilidade da creatinina sérica, pela sua diluição e pela variação da TFG. Bouchard e cols. (2010) examinaram as equações que estimam a TFG e encontraram grande variação, sendo promissora uma fórmula que leva em conta a variação da creatinina sérica em um determinado tempo desenvolvida por Jelliffe (2002).

#### **1.6. O diagnóstico diferencial entre Lesão Renal Aguda pré-renal (funcional) e renal (necrose tubular aguda)**

Na prática clínica o raciocínio inicial em um quadro de LRA é identificar se a causa é pós-renal (obstrutiva), pré-renal (LRA-PR) ou renal intrínseca (LRA-R). Com o

desenvolvimento dos métodos de imagem o diagnóstico de obstrução ficou mais fácil. Distinguir entre LRA-PR, ou funcional, isto é aquela que depende apenas de fatores hemodinâmicos e em que ainda não ocorreu lesão celular e que, portanto, pode ser revertida com a correção da perfusão renal, e a LRA em que já ocorreu lesão celular e não depende mais apenas de fatores hemodinâmicos constitui um problema ainda não resolvido. Sendo que a causa do LRA-PR pode ser a mesma da necrose tubular aguda dependendo de intensidade e duração. Ainda não se encontrou um teste que permita distinguir as duas com certeza. Alguns autores inclusive acreditam não ser possível distinguir as duas fases por se tratar de um processo contínuo e esperam que se encontre novos biomarcadores que permitam estabelecer esta diferença (Belcher e cols., 2011).

Classicamente procurou-se indicadores bioquímicos que distinguissem as duas situações. A densidade urinária seria maior que 1,020 na LRA-PR e menor na LRA-R, bem como a osmolalidade seria maior do que 500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O na LRA-PR e menor do que 300 na LRA-R. A concentração do sódio urinário seria menor do que 10 ou 15 mEq/L na LRA-PR e superior a 20 na LRA-R. Para tornar mais preciso o critério do sódio urinário estabeleceu-se a excreção fracionada de sódio (EFNa) que seria menos de 1% na LRA-PR e maior do que 1% na LRA-R. Como este índice não seria adequado quando o paciente estivesse recebendo diuréticos pensou-se na excreção fracionada de uréia (EFUr) que seria menor do que 35% na LRA-PR e maior do que isso na LRA-R. Outra relação que poderia ser útil é a relação entre a uréia e a creatinina plasmáticas, quando a razão for superior a 40 sugere LRA-PR e menor do que 10 na LRA-R (Varela et cols., 2015)

Um estudo que avaliou a acurácia da EFNa e da EFUr para distinguir LRA transitória mostrou que a EFNa teve uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 75% em pacientes que não receberam diuréticos e sensibilidade de 58% e especificidade

de 81% em pacientes que receberam diuréticos. A EFUr não foi útil nestes paciente para ajudar no diagnóstico (Pépin e cols., 2007).

Varvounis e cols. (2002), entretanto, encontraram que a EFUr é mais sensível e específica do que a EFNa na diferenciação entre IRA-PR da renal, especialmente quando do uso de diuréticos.

Segundo Prowle e cols. (2012) os índices urinários tem se mostrado inconsistentes, principalmente nos pacientes com sepse, não sendo confiáveis para diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico ou para tomar uma decisão terapêutica.

Chawla e cols. (2013) propuseram um teste de estresse com furosemida para avaliar a função tubular renal e prever a progressão da LRA estágio 1 ou 2 para estágio 3. A furosemida é um ácido orgânico ligado à proteína que não é filtrado pelo glomérulo sendo secretado pelo túbulo através do transportador de ânions orgânicos; age na alça de Henle ascendente bloqueando o transporte de cloreto e produzindo natriurese. Foi utilizada uma dose entre 1 e 1,5 mg/kg de furosemida e foi medida a diurese nas duas horas seguintes. Pacientes com diurese menor do que 200 mL progrediram para estágio 3 e os com diurese superior a este valor não pioraram. A sensibilidade foi de 87,1% e a especificidade foi 84,1%, a área sob a curva da *receiver operating characteristic* (ASC-ROC) foi 0,87.

O sedimento urinário na LRA-R apresenta células epiteliais tubulares, cilindros granulados e epiteliais e cilindros marrons diferentemente da LRA-PR, onde podem aparecer apenas cilindros hialinos. Este exame pode ser importante no diagnóstico e prognóstico em pacientes com LRA e merece ser melhor estudado (Bagshaw e cols., 2009).

Os critérios atuais, por serem mais sensíveis, definindo LRA por um aumento de apenas 0,3 mg/dL do nível sérico de creatinina, aumentaram o grau de dificuldade da distinção entre LRA-PR e R. Outra dificuldade é que muitas LRA ocorrem em pacientes com doença renal crônica prévia. A presente indefinição no entendimento da LRA tem ocasionado várias tentativas de alterar a nomenclatura, nem sempre contribuindo para um aperfeiçoamento do conceito. Kellum e cols. (2012) propuseram denominar “Ataque Renal Agudo” por analogia com a cardiopatia isquêmica. Também por analogia com cardiopatia isquêmica, Goldstein e Chawla (2010) propuseram a denominação de “Angina Renal”, com a intenção de identificar pacientes com alto risco de LRA, portanto com alta probabilidade pré-teste, e assim melhorar o valor preditivo dos biomarcadores. O conceito de angina renal é composto por fatores de risco (idade maior que 65 anos, cirrose, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, diabetes, depleção de volume, exposição a nefrotóxicos, cirurgia cardíaca) mais um equivalente da angina: oligúria ou qualquer aumento de creatinina ou balanço positivo de líquidos (Chawla e cols., 2015). Existem estudos incorporando o Índice de Angina Renal com a dosagem de biomarcadores buscando uma melhor discriminação diagnóstica (Basu e cols., 2014b). Cruz e cols. (2014) analisaram a combinação do índice de angina renal com pequenas elevações da creatinina sérica, como 0,1mg/dL para o grupo de risco muito alto, e concluíram que melhorou a predição de desfechos, ASC-ROC aumentou de 0,75 para 0,83, de forma significativa.

Hoste e Kellum (2010) propuseram a denominação de “LRA transitória” para substituir a categoria “pré-renal”, a transitória teria duração de menos de 3 dias.

A mais nova proposta de alteração da nomenclatura é a de chamar a fase pré-lesão de *Acute Kidney Stress* (Estresse Renal Agudo), substituindo a denominação de Angina Renal (Katz e cols., 2016).

Também tem sido proposta a denominação de LRA subclínica quando a alteração de biomarcador sem aumento da creatinina sérica mostrou aumento de desfechos adversos (Haas e cols., 2011). Há uma tendência a mudar o conceito de LRA como diminuição da TFG para um conceito de lesão das células tubulares renais expresso por algum biomarcador. Endre e cols. (2013) propõem utilizar uma nomenclatura patofisiológica: “alteração funcional” e “lesão renal” em substituição à classificação anatômica de pré-renal e renal, e sugerem que a “lesão renal” pode ser diagnosticada por biomarcadores mesmo sem aumento da creatinina ou oligúria.

### **1.7. Busca de novos biomarcadores**

As limitações da creatinina e a existência de LRA não-oligúrica, além da necessidade de um diagnóstico mais precoce motivaram a busca de novos biomarcadores. Por analogia com a cardiologia que dispõe da troponina como marcador do infarto agudo do miocárdio iniciou-se a procura de uma “troponina” renal.

Biomarcador é uma característica que pode ser medida objetivamente e avaliada como indicador de um processo biológico normal, de um processo patológico, ou de uma resposta a uma intervenção terapêutica. Pode ser uma substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo ou em seus produtos e influencia ou prediz a incidência de desfechos ou doenças (Strimbu e Tavel, 2010). Em relação à LRA procura-se uma detecção mais precoce, uma estratificação de severidade e uma predição de desfechos.

Podem ser marcadores da TFG, a creatinina sérica e a Cistatina C, ou marcadores de função tubular ou lesão das células tubulares como proteínas: Lipocalina do neutrófilo associada a gelatinase (NGAL), *Kidney Injury Molecule 1* (KIM 1), *Liver fatty acid binding protein* (L-FABP) e Interleucina 18 (IL-18), proteínas de baixo peso molecular ou enzimas (Geus e cols., 2012).

Cistatina C é produzida em todas as células nucleadas e pode ser correlacionada com a filtração glomerular. Há vários anos vem sendo proposta como substituta da creatinina sérica, entretanto por seu maior custo e não maior acurácia ainda não é difundida. Dhamidharka e cols. (2002) encontraram melhor correlação da cistatina C com a taxa de filtração glomerular do que a creatinina (r de 0,864 para 0,784). Spahillari e cols. (2012) compararam a creatinina sérica e a cistatina em LRA mostrando que a creatinina foi superior à cistatina C (Spahillari e cols., 2012). Uma metanálise, realizada por Zhang e cols. (2011), mostrou que a cistatina C sérica foi um bom preditor de LRA, mas a urinária teve apenas um valor diagnóstico moderado. Em pacientes após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea a cistatina C não teve um bom desempenho atribuído a fatores que não a filtração glomerular, como inflamação aguda, gerando valores mais altos (Svensson e cols., 2016).

NGAL ou lipocalina 2, é uma proteína com três formas moleculares, armazenada nos neutrófilos e produzida em diversos tecidos entre os quais os túbulos renais. Observou-se em modelos animais seu aumento após dano renal produzido por isquemia ou nefrotoxicidade. Inicialmente mostrou um excelente desempenho na avaliação de LRA após cirurgia cardíaca em crianças, entretanto com adultos e populações mais heterogêneas seu desempenho não foi tão bom. Como aumenta na doença renal crônica e nos processos inflamatórios perde especificidade (Perry e cols., 2010).

Uma metanálise que avaliou o valor da NGAL para o diagnóstico de LRA após cirurgia cardíaca em 24 estudos, com 4.066 pacientes encontrou uma sensibilidade de 0,68 e especificidade de 0,79, a ASC-ROC foi de 0,86, observou-se melhor desempenho em crianças e adultos sem insuficiência renal (Zhou e cols., 2015). Revisando 58 estudos, incluindo pacientes após cirurgia cardíaca, doença crítica e transplante renal, Haase-Fielitz e cols. (2014) encontraram uma ASC-ROC de 0,82-0,83 semelhante ao encontrado por Zhou. Com mais de dez anos de pesquisas e uma razoável experiência não se conseguiu estabelecer um papel definidor para a NGAL, promissora no início foi se aprendendo sobre sua complexidade, três formas moleculares, originando-se em diferentes tecidos, aparecendo na inflamação sistêmica, e persiste a necessidade de desenvolver outros marcadores (Martensson e Bellomo (2014).

KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana do tipo 1, é expressa em níveis elevados em células do epitélio tubular proximal após lesão isquêmica ou tóxica. Uma metanálise que incluiu 11 estudos encontrou uma sensibilidade de 0,74 (IC 95% 0,61-0,84) e uma especificidade 0,86 (IC 95%0,83-0,89); a ASC-ROC foi 0,86 (IC 95%0,03-0,89). A razão de verossimilhança positiva foi 5,29 (IC 95% 2,59-10,79) e a negativa 0,30 (IC 95% 0,19-0,48). Os melhores resultados ocorreram quando colhida 2 a 6 horas após a cirurgia e a acurácia diagnóstica foi melhor em crianças do que em adultos. Embora observem que necessita melhor padronização, consideraram relativamente boa a discriminação para o diagnóstico de LRA (Shao e cols., 2014).

IL-18 é uma citocina próinflamatória de 18 KDa gerada nas células tubulares proximais danificadas. Aumenta 4 a 6 horas após cirurgia com um pico em 12h, permanecendo elevada por 48 horas. É expressa nas células intercaladas do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor. Seria um biomarcador precoce de LRA após cirurgia

cardíaca (Parikh e cols., 2006). Liu e cols. (2013) realizaram uma metanálise que reuniu 23 estudos e verificaram uma sensibilidade de 0,58 (IC 95% 0,52-0,64) e uma especificidade de 0,75 (IC 95% 0,69-0,80); a ASC-ROC foi 0,70. Em relação ao melhor tempo para ser coletada foi de 4 a 24 horas, com um pico nas 12 horas. Os autores concluíram que este teste apresentou apenas um moderado valor preditivo de LRA, atribuído ao fato de ser um mediador de inflamação sendo influenciado não apenas pela lesão das células tubulares renais. Outra metanálise de 11 estudos mostrou resultados semelhantes aos acima (Lin e cols., 2015)

*Liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) são proteínas do citoplasma, sua função é transportar ácidos graxos da membrana para o local de oxidação, mitocôndrias e peroxisomas. Foi identificado no túbulo proximal. Seu nível urinário reflete o grau de lesão tubular. Liu e cols. (2013) analisaram uma coorte de 109 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca dos quais 26 desenvolveram LRA. L-FABP mostrou sensibilidade de 0,846 e especificidade 0,819, com ASC-ROC 0,844. Ao combinar com um segundo biomarcador, NGAL, a acurácia melhorou. Susantitaphong e cols. (2013) realizaram uma metanálise de 7 estudos e a sensibilidade da L-FABP urinária para diagnóstico de LRA foi de 74,5% (IC 95% 60,4-84,8) e a especificidade foi de 77,6 % (IC 95% 61,5-88,2). Para prever a necessidade de diálise a sensibilidade foi de 69,1% (IC 95% 34,6-90,5) e a especificidade 42,7% (IC 95% 3,1-94,5%).

Hepcidina é uma proteína do sistema imune inato que tem um papel importante na homeostasia do ferro. Hepcidina-25 é sintetizada no fígado, filtrada no glomérulo e praticamente toda reabsorvida no túbulo. Na alça ascendente e túbulos coletores há expressão de hepcidina. Em estudo após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea verificou-se que nos pacientes que não desenvolveram LRA o nível urinário de hepcidina

era maior que nos pacientes que desenvolveram, com sensibilidade de 0,68, especificidade de 0,68 e valor preditivo negativo de 0,96 (Ho e cols., 2011). Estes resultados foram confirmados por Prowle e cols. (2012b).

*Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP-2) e *Insulin-like growth factor binding protein-7* (IGFBP-7) combinados foram aprovados pela *Food and Drug Administration* como um produto comercial o “*NephroCheck*” (*Astute Medical*) que seria preditor do desenvolvimento de LRA moderada ou grave nas próximas 12-24 horas. Esses são biomarcadores da parada do ciclo celular em G1, ocorrendo em fases precoces de estresse celular. As células tubulares renais sofrem essa parada do ciclo em G1 após vários tipos de danos (Kellum e Chawla, 2016). Analisando 375 pacientes em pós-operatório com alto risco de desenvolverem LRA, dos quais 9% desenvolveram, os biomarcadores mostraram uma ASC-ROC de 0,84 (Gunnerson e cols., 2016). Seu uso clínico seria como preditor de progressão para estágio 2 e 3 nas próximas 12 horas em pacientes críticos com mais de 21 anos e com fatores de risco para LRA (Wijayan e cols., 2016).

Arthur e cols. (2014) estudaram 32 biomarcadores urinários em um grupo de 95 pacientes que estavam no estágio 1 da classificação AKIN após cirurgia cardíaca, Os autores demonstraram que a combinação de IL-18 e KIM-1 foi a que melhor apresentou valor preditivo de evolução para estágio 3 ou morte, entretanto concluíram que ainda não se conseguiu uma discriminação que os tornasse útil para a prática clínica.

Uma metanálise de biomarcadores para predizer LRA em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca analisou 28 estudos e concluiu que esses apresentaram apenas modesta discriminação. (Ho e cols., 2015). No estado atual ainda não se conseguiu um biomarcador capaz de sozinho definir LRA e ser um preditor de desfechos como

necessidade de TRS, desenvolvimento de doença renal crônica e mortalidade a curto e longo prazo. Procura-se uma combinação de vários biomarcadores com diferentes mecanismos para melhorar a acurácia. A questão está aberta, por isso a possibilidade de se estudar outras alternativas como o sedimento urinário.

### **1.8. Sedimento urinário como biomarcador**

Perazella (2015) considera o sedimento urinário como um biomarcador capaz de gerar muita informação sobre a condição renal: “ alerta o clínico para a presença de doença renal e traz informações diagnósticas que podem identificar o compartimento da lesão renal, além de ajudar a guiar a terapia e ajudar no prognóstico”.

Observações não sistemáticas descreveram que o sedimento urinário de pacientes com LRA examinados ao microscópio mostravam células epiteliais, com cilindros granulados, e cilindros marrons (“*muddy brown*”) enquanto que os pacientes com IRA pré-renal mostravam ocasionalmente cilindros hialinos ou finamente granulares. Schentag e cols. (1979) estudaram pacientes recebendo aminoglicosídeos e verificaram que os que tiveram aumento da creatinina apresentavam um número significativamente maior de cilindros. Utilizaram um método quantitativo e consideraram cilindros hialinos e granulados. Os pacientes com nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo excretavam 625 cilindros por mL (DP 364) enquanto os controles excretavam apenas 44 (DP 51).

Chawla e cols. (2008b) estabeleceram uma graduação para o sedimento urinário que teve grande concordância entre observadores (99,8%) e ASC-ROC 0,79 demonstrando a sua reprodutibilidade. Examinando o sedimento urinário de 267 pacientes com LRA Perazella e cols. (2008b) estabeleceram um índice baseado na presença de células epiteliais tubulares e de cilindros granulados para diferenciar entre

LRA pré-renal e renal. Em outro estudo Perazella e cols. (2010b) examinaram o sedimento urinário de 249 pacientes com LRA e através de um escore considerando a presença e quantidade de células epiteliais tubulares e de cilindros granulados, mostraram ser este útil na predição da piora do estágio de LRA durante a hospitalização, com o escore >3 em relação ao 0 mostrando um risco relativo de 7,3 (IC 95% 4,5-9,7).

Em uma revisão sistemática que procurou estudos entre 1960 e 2009 foram selecionados apenas 5 artigos que por heterogeneidade não permitiram a realização de uma metanálise, entretanto sua análise concluiu que o exame do sedimento urinário deve ser considerado uma valiosa ferramenta para o diagnóstico diferencial da LRA e pode ser útil como preditor de gravidade ( Kanbay e cols., 2010).

Bagshaw e cols. (2012) estudaram o sedimento urinário em pacientes com LRA por sepse e por outras causas concluindo que os pacientes sépticos tinham um sedimento com escore mais alto que os pacientes que não apresentavam sepse. Também observou correlação entre o sedimento urinário e os níveis de NGAL urinária.

Estudando 363 pacientes Schinstock e cols. (2013) compararam a dosagem de NGAL urinária com o exame de urina. NGAL apresentou uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 65%, com ASC-ROC de 0,70, enquanto que a microscopia da urina foi altamente específica, 91%, porém pouco sensível, 22%.

O sedimento urinário tem sido pouco estudado formalmente na LRA, entretanto as evidências disponíveis apontam para sua utilidade tanto no diagnóstico quanto no prognóstico, além do que as vantagens de sua disponibilidade, facilidade de execução e baixo custo. Justifica-se portanto novos estudos que avaliem seu desempenho.

### **1.9.Referências bibliográficas**

Anderson R, Linas S, Berns A, Henrich W, Miller T, Gabow P, Schrier R. Nonoliguric Acute Renal Failure. *New England J Med.* 1977;296:1134-1138.

Ali T, Khan I, Simpsom W, Prescott G, Townend J, Smith W, MacLeod A. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1292-1298.

- Arthur J, Hill E, Alge J, Lewis E, Neely, Janech M et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014;85(2):431-438.
- Bagshaw S, Gibney R. Clinical value of urine microscopy in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:185-186.
- Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:582-588.
- Bastin A, Ostermann M, Stack A, Diller G, Finney S, Evans T. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network and Kidney Disease Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* 2013;28(4):389-396.
- Basu R, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong H, Chawla L et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* 2014;85:659-667.
- Basu R, Wang Y, Wong H, Chawla L, Wheeler D, Goldstein S. Incorporation of Biomarkers with Renal Angina Index for Prediction of Severe AKI in Critically Ill Children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 b;9:654-662.
- Belcher J e Parikh C. Is It Time to Evolve Past the Prerenal Azotemia versus Acute Tubular Necrosis Classification? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2332-2334.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and

information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8:R202-R212.

Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough P et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs*. 2008;31:166-178.

Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute Kidney Injury. *The Lancet*. 2012;673(11):61454-61462.

Bouchard J, Macedo E, Soroko S, Chertow G, Himmelfarb J, Ikizler T, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:102-107.

Broce J, Price L, Liangos O, Uhlig K, Jaber B. Hospital-acquired Acute Kidney Injury: An Analysis of Nadir-to-Peak Serum creatinine Increments Stratified by Baseline Estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1556-1565.

Carvounis C, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(6):2223-2229.

Cerda J. Oliguria: an earlier and accurate biomarker of acute kidney injury? *Kidney Int*. 2011;80:699-701.

Chawla L, Domm A, Berger A, Shih S, Patel S. Urinary Sediment Cast Scoring Index for Acute Kidney Injury: A Pilot Study. *Nephron Clin Pract*. 2008;110: c145-c150.

Chawla L, Davison D, Brasha-Mitchel E, Koyner J, Arthur J, Shaw A et al. Development and Standardization of a Furosemide Stress test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury. *Critical Care*. 2013;17:R207.

Chawla L, Goldstein SL, Kellum J, Ronco C, Renal Angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Critical Care*. 2015;19: 9.

Chertow G, Hammermeister E, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Medicine*. 1998; 104(4):343-348.

Chertow G, Burdick E, Honour M, Bonventre J, Bates D. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:3365-3370.

Chu R, Li C, Wang S, Zou W, Liu G, Yang L. Assessment of KDIGO Definitions in Patients with Histopathologic Evidence of Acute Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1175-1182.

Chun H, Sachithanandan A, Nor M, Badmanaban B, Jasi A, Ismail F *et al*. Acute kidney injury following coronary artery bypass graft surgery in a tertiary public hospital in Malaysia: an analysis of 1228 consecutive cases. *Med J Malaysia*. 2016;71(3):126-130.

Coca S, Yusuf B, Shlipak M, Garg A, Parikh C. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):961-973.

Coca S, King J, Rosenthal R, Perkal M, Parikh C. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney International*. 2010;78:926-933.

Conlon P, Stafford-Smith M, White W, Newman M, King S, Winn M, Landolfo K. Acute Renal Failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1158-1162.

- Cruz D, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, Goldstein S, Chawla L, Alessandri E, 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*. 2014;9:663-672.
- Dharnidharka V, Kwon C, Stevens G. Serum Cystatin C is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function:A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(2):221-226.
- De Corte W, Dhondt A, Vanholder R, De Waele, Decruyenaere J, Sergoyne V, et al. Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2016;20:256-268.
- D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce G, Fabbri A, Ronco C. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Hear Fail*. 2010;16Suppl1;S32-36.
- Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA. Clinical Accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*. 2011;15:R16.
- Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. *Advances Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):308-313.
- Endre ZH, Kellum J, Di Somma S, Doi K, Goldstein S, Koyner J, et al. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:30-44.
- Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for prediction of acute kidney injury: a narrative review of current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012 5:102-108.

Gheissari A, Acute kidney injury and renal angina. *J Renal Inj Prev*. 2013;2(2): 33-34.

Goldstein S and Chawla L. Renal Angina. *Clin J Am Soc Nephrol* .2010;5:943-949.

Goldstein S. Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin . *BMC Medicine*. 2011;9:135-139.

Granado RC, Macedo E, Mehta RL. Urine Microscopy in Acute Kidney Injury: Time for a Change. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):657-660.

Gunnerson K, Shaw A, Chawla L, Bihorac A, Al-Khafaji A, Kashani K, et al. TIMP2-IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;80(2):243-249.

Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz D, Wagener G, et al. The outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinal Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardio*. 2011;57:1752-1761.

Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*. 2014;51:335-351.

Hansen M, Gammelager H, Jacobsen C\_J, Hjortdal V, Layton J, Rasmussen B, Andreassen J, Johnsen S, Christiansen C. Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia*. 2015;28(3):617-625.

Hilton R. Defining Acute Renal Failure. *CMAJ*. 2011;183(10):1167-1169.

Ho J, Reslerova M, Gali B, Gao A. Bestland J, Rush D, et al. Urinary hepcidin-25 and Risk of Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary by-pass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2340-2346.

Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson P, Rush D, Sood M, et al. Serum Creatinine Measurement Immediately After Cardiac Surgery and Prediction of Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):196-201.

Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, Plasma and Serum Biomarkers Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):993-1005.

Hobson C, Yavas S, Segal M, Schold J, Tribble C, Layon J, Bihorac A. Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-term Mortality After Cardiothoracic Surgery. *Circulation.* 2009;119:2444-2453.

Hoste E, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus D, De Bacquer D, Kellum J. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care.* 2006;10:R73.

Hoste E e Kellum J. AKI severity class doesn't tell all: the case for transient AKI. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1738-1739.

Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia.* 2016;30(1):82-89.

Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol.* 2002;22:320-324.

Johnson X and Liu K. Acute Renal Syndrome/Renal Angina: A New Paradigm for Studies of Acute Kidney Injury?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:753-755.

Kanbay M, Kasapoglu B, Perazella MA. Acute Tubular Necrosis and Pre-renal Acute Kidney Injury: Utility of Urine Microscopy in their Evaluation – A Systematic Review. *Int Urol Nephrol*. 2010;42:425-433.

Katz N e Ronco C. Acute kidney stress – a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury. *Critical Care*. 2016;20:23-25.

Kellum J, Bellomo R, Ronco C. Kidney Attack. *JAMA*.2012;307(21):2265-2266.

Kellum J, Sileanu F, Murugan R, Lucko N, Shaw A, Clermont G. Classifying AKI by urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* .2015;26:2231-2238.

Kellum J e Chawla L. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and dark sides. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:16-22.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. suppl* 2012;2:1-38.

Klahr S e Miller S. Acute Oliguria. *NEJM*. 1998;338:671-675.

Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):542-546.

Kwon S, Noh H, Jeon J, Kim Y, Han D. An assessment of AKIN criteria for hospital-acquired acute kidney injury: a prospective observational cohort study. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):c217-223.

Lameire N, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum J, et al. Acute kidney injury: an icreasing global concern. *The Lancet*. 2013;382(9887):170-179.

Langenberg C, Bagshaw S, May C, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care*. 2008;12:R38.

Lasnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann L, Druml W, Bauer, et al. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1597-1605.

Leedahl D, Frazee E, Schramm G, Dierkhising R, Bergstralh E, Chawla L, Kashan K. Derivation of Urine Output Thresholds That Identify a Very High Risk of AKI in Patients with Septic Shock. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1168-1174.

Levy M, Macias W, Vincent J, Russel J, Silva E, Trzaskoma B, Williams M. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33:2194-220.

Li S, Chen J, Yang W, Chuang C. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery by-pass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(3):323-326.

Libório A, Macedo E, Queiroz R, Leite T, Rocha I, Freitas I et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2779-2787.

Lim C, Tan C, Chia C, Tan A, Kaushik M, Tan H. Long-Term Risk of Progressive Chronic Kidney Disease in Patients with Severe Acute Kidney Injury Requiring Dialysis after Coronary Artery By-pass Surgery, *Cardiorenal Med*. 2015;5:157-163.

Lin J, Fernandez H, Shashaty M, Negolanu D, Testani J, Berns J et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1723-1731.

Lin X, Yuan J, Zhao Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2015;28:7-16.

Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z et al. Urinary Interleukin 18 for Detection of Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1058-1067.

Liu S, Che M, Xue S, Zhu M, Lu R, Zhang W, et al. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients, *Biomarkers*. 2013;18(1);95-101.

Loef, B, Epema A, Smilde T, Henning R, Ebels T, Navis G, Stegeman C. Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:195-200.

Lok C, Austin P, Wang H, Tu J. Impact of renal insufficiency on short and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am Heart J*. 2004;148:430-438.

Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn S, Mehta R. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011;80:760-767.

McIlroy D, Argensiano M, Farkas D, Umann T, Slasen R. Incorporating oliguria into the diagnostic criteria for acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: impact on incidence and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1145-1152.

Md Ralib A, Pickering J, Shaw G, Endre Z. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Critical Care*. 2013;17:R112.

Martensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2014;37:304-310.

Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, Levin A,. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care.* 2007;11:R31.

Metha R, Cerdá J, Tonelli M, Garcia G, Jha V et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable death by 2015): a humans rights case for nephrology. *The Lancet.* 2015;385:2616-2643.

Parikh C, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C,. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006;70:199-203.

Pépin M-N, Bouchard J, Legault L, Éthier J. Diagnostic Performance of Fractional Excretion of Urea and Fractional Excretion of Sodium in Patients with Acute Kidney Injury With or Without Diuretic Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(4):566-573.

Perazella M, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh C. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1615-1619.

Perazella MA, Parikh CR. How Can Urine Microscopy Influence the Differential Diagnosis in AKI?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:691-693.

Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Koraisly M, Parikh CR. Urine Microscopy Is Associated with Severity and Worsening of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:402-408.

Perazella M The Urine Sediment as a Biomarker of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):747-755.

Perry T, Muehlschlegel J, Liu K, Fox A, Shernan S, Body C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1541-1547.

Pickering J, James M, Palmer S. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary by-pass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):283-293).

Prowle J, Liu Y\_L, Bagshaw S, Egi M, Haase M, Haase-Fielitz A, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*. 2011;15:R172.

Prowle J, Bagshaw S, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:585-592.

Prowle J, Ostland V, Calzavacca P, Licari E, Ligabo E, Echeverri J, Bagshaw S et al. Greater increase in urinary hepcidin predicts protection from acute kidney injury after cardiopulmonary by-pass. *Nephrol Dial Transplant*. 2012b;27(2):595-602.

Rahman S e Conger J, Glomerular and Tubular Factors in Urine Flow Rates of Acute Renal Failure Patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(6):788-793).

Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling C\_R, Walther S, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill: a Swedish multi-center cohort study. *Critical Care*. 2015;19:221-230.

Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLOS One*. 2014; 9(1):e84131.

Schentag J, Gengo F, Plaut M, Danner D, Mangione A e Jusko W. Urinary Casts as an Indicator of Renal Tubular Damage in Patients Receiving Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;16(4):468-474.

Schinstock C, Semret M, Wagner S, Borland T, Bryant S, Kashanu KB et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase – associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28: 1175-1185.

Schneider AG, Bellomo R. Urinalysis and pre-renal acute kidney injury: time to move on . *Critical Care*. 2013;17:141-142.

Sever M, Kellum J, Hoste E, Vanholder R. Application of the RIFLE criteria in patients with crush-related acute kidney injury after mass disasters. *Nephrol Dial Transplant*.2011;26:515-524.

Spahillari A, Parikh C, Sint K, Koyner J, Patel U, Edelstein E, et al. Serum Cystatin-C versus Creatinine-Based Definitions of Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(6):922-929.

Stallwood M, Mills G, Scawn N. Acute renal failures in coronary artery by-pass surgery: independent effect of cardiopulmonary by-pass. *Annals Thorac Surg*. 2004;77(3):968-972.

Strimbu K e Tavel J. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:463-466

Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber B. Performance of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding in Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J kidney Dis.* 2013;61(3):430-439.

Svensson S, Kvitting J, Kovesdy C, Cederholm I, Szabo Z. Changes in serum cystatin C, creatinine, and C-reactive protein after cardiopulmonary by-pass in patients with normal preoperative kidney function. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(6):519-525.

Swaminathan M, Hudson C, Phillips-Bute B, Patel U, Mathew J, Newman M, et al. Impact of Early Renal Recovery on Survival After Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1098-10115.

Thomas M, Blaine C, Dawnay A, Devonald M, Ftouth S, Laing C et al. The Definition of Acute Kidney Injury and its Use in Practice. *Kidney Int.* 2015;87(1):62-73.

Tolpin D, Collard C, Lee V, Virani S, Allison P, Elayda M, Pan W. Subclinical changes in creatinine and mortality after coronary artery by-pass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:682-688.

Uchino S, Kellum J, Bellomo R, Doig G, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2005;294:813-818.

Uchino S, Bellomo R, Bagshaw S, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1833-1839.

Vaara S, Parviainen I, Nisula S, Inkinen O, Usaro A and The FINNAKI Study Group. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Inter.* 2016;89:200-208.

- Varela C, Greloni G, Schreck C, Bratti G, Medina A, Marenchino R *et al.* Assessment of fractional excretion of urea for early diagnosis of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Ren Fail.* 2015;23:1-5.
- Vijayan A, Faubel S, Askenazi D, Cerda J, Fissel W, Heung M *et al.* Clinical Use of the Urine Biomarker (TMP-2) $\times$ (IGFBP7) for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J kidney Dis.* 2016;68(1):19-28.
- Waikar S, Bonventre J. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:672-679.
- Waikar S, Betensky R, Emerson S, Bonventre J. Imperfect Gold Standards for Kidney Injury Biomarker Evaluation. *J Am Soc Nephrol,* 2012;23:13-21.
- Wald R, Quinn R, Luo J, Li P, Scales D, Mamdami M, Ray J. Chronic Dialysis and Death Among Survivors of Acute Kidney Injury Requiring Dialysis. *JAMA.* 2009;302(11):1179-1185.
- Wu V-C, Wu C-H, Huang T-M, Wang C-Y, Lai C-F, Shiao C-C, *et al.* Long-term Risk of Coronary Events after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:595-605.
- Xue J, Daniels F, Star R, Kimmel P, Eggers P, Molitoris B, Himmelfarb J, Collins A. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1135-1142.
- Zeng X, McMahon G, Brunelli S, Bates D, Waikar S. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc nephrol* 2014;9:12-20.
- Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):356-365.

Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-755.

## 2. OBJETIVOS

O objetivo primário é avaliar o exame microscópico do sedimento urinário realizado nas primeiras 24 horas após a cirurgia cardíaca como biomarcador de lesão renal aguda correlacionando com a definição pelo critério KDIGO.

### Objetivos secundários

Correlacionar as alterações do exame do sedimento urinário em relação a tempo de permanência na unidade de tratamento intensivo, duração da hospitalização, necessidade de terapia renal substitutiva e morte.

### 3. ARTIGO

Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

#### Abstract

Acute Kidney Injury (AKI) is a common syndrome in hospitalized patients associated with significant morbidity and mortality. AKI occurs in 22.3% of the patients undergoing cardiac surgery and 2.3% require Renal Replacement Therapy (RRT). Presently AKI is recognized by the serum creatinine increase or the urinary output reduction as defined by the KDIGO guidelines. However, current criteria have limitations and new biomarkers are being tested. The development of improved biomarkers for AKI diagnosis, which grade severity and provide prognostic information, is in-demand. Urine sediment may be considered as a biomarker and it can help to differentiate pre-renal (functional) from renal (intrinsic) AKI. The purpose of this study was to investigate the microscopic urinalysis in the AKI diagnosis in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. One hundred fourteen patients, mean age 62.3 years, 67.5 % male, with creatinine 0.91 mg/dL (SD 0.22) had urine sample examined in the first 24 h after the surgery. We looked for renal tubular epithelial cells (RTEC) and granular casts (GC), and correlated the results with the AKI development as defined by KDIGO criteria. Twenty three patients (20.17 %) developed AKI by the serum creatinine criterion and 76

(66.67 %) by the urine output criterion. Four patients required RRT. Mortality was 3.51 %. The use of microscopic urinalysis to predict AKI for the creatinine criterion showed a sensibility of 34.78 % and specificity of 86.81 %, positive likelihood ratio of 2.64 and negative likelihood ratio of 0.75, AUC-ROC 0.584 (CI95 % 0.445-0.723). For the urine output criterion sensibility was 23.68 % and specificity 92.11 %, AUC-ROC 0.573 (CI95% 0.465-0.680). We conclude that urine microscopy is a suitable biomarker for AKI detection and it should be used in conjunction with novel biomarkers to increase their discriminatory power.

## Introduction

Acute Kidney Injury (AKI) is a frequent syndrome, especially in hospitalized patients, and is associated with increased morbidity and short and long-term mortality. Nowadays, it is defined as an abrupt decline in glomerular filtration rate (GFR) resulting from an injury that causes a functional or structural change in the kidney. It is recognized by an increase of serum creatinine concentration and urine output less than 0.5 mL/kg/h (KDIGO, 2012).<sup>1</sup> It occurs in diverse settings and may range from minimal elevations in the serum creatinine to the anuric renal failure and, consequently, to the necessity for renal replacement therapy (RRT). AKI is a frequent cardiac surgery complication and is associated with adverse patient outcomes. Pickering showed that AKI occurs in 18.2 % of patients who undergo cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and 2.1 % of all patients required dialysis. Moreover, it is associated with significant morbidity and mortality independent of all other factors. (Pickering 2015)<sup>2</sup>. Another meta-analysis (Hu, 2016) in adult patients found an AKI incidence of 22.3 % in total; being 13.6 % stage I, 3.8 % stage II and 2.7 % stage III, whereas 2.3 % received renal replacement therapy.<sup>3</sup>

However, current criteria have been criticized due to their limitations, insensitivity for the early detection of kidney injury and non-specificity. In order to overcome these drawbacks, several biomarkers have been evaluated in the early diagnosis and AKI risk stratification.

Arthur *et al.* compared the prognostic ability of 32 candidate biomarkers and concluded that the combination of Interleukin-18 (IL-18) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) resulted in improved high-risk patients identification.<sup>4</sup> Recently, a combination of two biomarkers, tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) was approved as a test to determine the risk of developing moderate to severe AKI in critically ill patients.<sup>5</sup> These biomarkers are cell cycle arrest markers and they were chosen from more than 300 candidates.

Urine sediment is an objective biological indicator for normal or pathogenic process in the kidney and can be used as AKI biomarker.<sup>6</sup> Urinary microscopy in patients with acute tubular necrosis (ATN) is classically described as containing renal tubular epithelial cells (RTEC), renal epithelial cells casts, granular casts (GC), or mixed casts, whereas sediment in patients with prerenal AKI contains only occasional hyaline casts.<sup>7</sup>

Schentag *et al.* assessed the quantitative cast excretion value as an early renal tubular damage marker; patients with nephrotoxicity caused by aminoglycosides defined by increase in serum creatinine had significantly more casts than controls. The greater cast excretion was higher as early as 9 days before creatinine level first was increased.<sup>8</sup>

Kanbay in a systematic review found only 5 studies on the urine microscopy and urine sediment examination role in the AKI differential diagnosis and outcome prediction in hospitalized patients. All studies showed that urine sediment is a valuable diagnostic

tool for AKI differential diagnosis.<sup>9</sup> Another systematic review, focused in septic acute renal failure, found 7 articles that reported urine sediment in 174 patients, but the paucity of the data did not permit any conclusion.<sup>10</sup>

Perazella *et al.* evaluated the urine sediment for differentiating ATN from pre-renal AKI. He showed that the RTEC presence and GC were predictive of ATN.<sup>11, 12</sup> Studying 249 patients with the diagnosis of AKI they established a scoring system based on the GC and RTEC number that was associated with AKI stage at the consultation time and with worsening.<sup>7</sup>

Bagshaw *et al.* developed another urinary sediment score based on GC and RTEC and compared septic and non-septic AKI patients. It was showed that septic AKI is associated with greater urine microscopic evidence of kidney tubular injury compared with non-septic AKI, despite similar severity in AKI.<sup>13</sup>

Herein, we investigate the urinalysis microscopy role to diagnose AKI in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, in the first 24 h after the surgery.

#### Patients and methods

This is a prospective observational study of 114 patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital. The included patients were above 18 years old and had no chronic kidney disease.

Fresh urine samples were obtained in the first 24 h after the surgery and examined in less than 1 h. All samples were collected from urinary catheters. Urine (10 mL) was

centrifuged at 1500 rpm for 5 min in a standard centrifuge, the supernatant (9.5 mL) was decanted and the residue (0.5 mL) was resuspended by gentle manual agitation of test tubes. A single urine sediment drop was pipetted on a glass slide, and a coverslip was applied. There was no variation in glass slides or coverslips types used during the study. The urinary sediment was analyzed for RTEC and GC and recorded as present or absent. When present, the quantification was performed in the bright-field and phase contrast microscope at low power field (x10) and high power field (x40). Other elements, e.g. epithelial cells, erythrocytes, leukocytes, other types of urinary casts, crystals, were also recorded. The urinalysis readings were completely blinded to the AKI diagnosis.

A scoring system was calculated by adding points assigned to the number of RTECs and/or GC present in the sediment. Zero GC/LPF or zero RTECs/HPF = 0 points; one to 5 GC/LPF or one to 5 RTECs/HPF = 1 point; more than 6 GC/LPF or more than 6 RTECs/HPF = 2 points. Final score was ranging from 0 to 4. 7

Patient's charts were reviewed for creatinine and urine output, days in the intensive care unit, length of hospital stay and need for RRT. Perioperative variables (age, sex, weight, height and comorbidities) and parameters like duration of surgery, clamp-cross time and perfusion time were recorded.

The present study was approved by the local Human Research Committee.

The categorical variables data are present as percentage and continuum variables as mean or median as appropriated. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, Youden's Index and AUC-ROC were calculated to assess the diagnostic properties of the urinary sediment as AKI biomarker. <sup>14</sup>

## Results

One hundred fourteen patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were evaluated. The mean age was 62.3 years (SD 11.2), 67.5 % were male. Preoperative serum creatinine mean was 0.91 mg/dL (SD 0.22). Table 1 shows patients and surgery characteristics.

According to KDIGO serum creatinine criterion, 23 patients (20.17 %) had AKI, being 16 at stage I, 3 at stage II and 4 at stage III. Four patients (3.51 %) needed RRT, three of them died and one recovered renal function. One patient classified as stage II died. If we consider the urinary output criterion, 76 patients (66.67 %) developed AKI; 20 of them also fulfilled the serum creatinine criterion. Mortality rate was 3.51 % among all the patients with AKI.

The urine sediment score zero, 1, 2, 3 and 4 were presented in 94, 13, 6, and 1 patients, respectively. The sediment score in each stage of AKI are presented in table 2. As the number of patients on score 2 and 4 was small we had to analyze the urinary sediment performance to predict AKI utilizing any score more than one, shown in Table 3. The calculations based on serum creatinine criterion or urine output criterion was made separately.

The peak serum creatinine concentration for AKI patients was 1.76 mg/dL (SD 0.26). The mean time to obtain the peak serum creatinine was 27.5 h (SD 18.31) with median of 19 h. Serum creatinine in AKI stage I patients returned to baseline after 24 h.

## Discussion

The AKI incidence and need for RRT were similar to those reported in the literature.<sup>2,3, 15</sup> The difference in the incidence, when considering SCr or UO criteria, was similar to that described by McIlroy *et al*<sup>16</sup>. This difference is a problem of the current definition by KDIGO, especially related to what should be the value for oliguria.<sup>17</sup>

Schinstock *et al.* considered any cast as a positive and found a sensitivity to be 29.6 % (IC 95 % 15.9 - 48.5) and specificity of 89.9 % (IC 95 % 86.2 - 92.7). He concluded that the presence of even one RTEC, or GC per high power field has more than 90 % specificity for the AKI diagnosis, but it is not sensitive.<sup>18</sup>

Hall *et al.* studying 249 patients with AKI compared traditional and novel biomarkers and concluded that urine protein biomarkers and microscopy significantly improve upon clinical determination of prognosis. The urine sediment had an AUC-ROC 0.66 (95 % CI 0.57-0.75) similar to NGAL, KIM-1 and IL-18.<sup>19</sup> Another meta-analysis including 28 studies of AKI biomarkers in cardiac surgery brought to conclusion that they possess modest discrimination and the AUC-ROC composite values were between 0.63 and 0.72.<sup>20</sup>

The prospectiveness, cohort homogeneity and AKI defined by the KDIGO criteria are strong advantages of this study. Furthermore, the urine examiners were blinded to the diagnosis.

A small number of cases, single-center character as well the inexistence of comparison with other urinary indexes or biomarkers are this study's limitations. Chawla *et al.* developed a cast score index and assessed its precision. The interobserver agreement index was 99.8 % (SD 0.29) with the coefficient of variation equal 1.24 %. The index

considered GC and epithelial cell casts quantified by the lower power field percentage with at least one cast.<sup>21</sup> Whether the former criteria or GC number per low power field and renal epithelial cells per high power field as proposed should be used remains to be defined.<sup>22</sup>

Urine microscopy is easily available, noninvasive, inexpensive, needs simple equipment and has a good specificity for the AKI diagnosis. Urinary microscopy could be used in conjunction with other earlier AKI biomarkers to increase the method's discriminatory power.

#### References

- <sup>1</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. suppl* 2012; 2:1-38
- <sup>2</sup> Pickering J, James M, Palmer S. Acute Kidney Injury and Prognosis After Cardiopulmonary Bypass: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;65(2):283-93
- <sup>3</sup> Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016, 30(1):82-89
- <sup>4</sup> Arthur J, Hill E, Alge J, Lewis E, Neely B, Janech M, Tumlin J, Chawla L, Shaw A, for the SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014; 85(2):431-438
- <sup>5</sup> Vijayan A, Faubel S, Askenazi D, Cerda J, Fissell W, Heung M, Humphreys B, Koyner J, Liu K, Mour G, Nolin T, Bihorac A. Clinical Use of the Urine Biomarker (TIMP-2)x (IGFBP7) for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(1): 19-28
- <sup>6</sup> Perazella M. The Urine Sediment as a Biomarker of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2015, 66(5):747-755
- <sup>7</sup> Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Korashy M, Parikh CR. Urine Microscopy Is Associated with Severity and Worsening of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 402-408

- <sup>8</sup> Schentag J, Gengo F, Plaut M, Danner D, Mangione A e Jusko W. Urinary Casts as an Indicator of Renal Tubular Damage in Patients Receiving Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979; 16(4): 468-474
- <sup>9</sup> Kanbay M, Kasoglu, Perazella M. Acute tubular necrosis and pre-renal acute kidney injury: utility of urine microscopy in their evaluation – a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42:425-433
- <sup>10</sup> Bagshaw S, Gibney R. Clinical value of urine microscopy in acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology.* 2009; 5:185-186
- <sup>11</sup> Perazella M, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh C. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1615-1619
- <sup>12</sup> Perazella MA, Parikh CR. How Can Urine Microscopy Influence the Differential Diagnosis in AKI? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 691-693
- <sup>13</sup> Bagshaw S, Haase M. Haase-Fielitz A, Bennet M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:582-588
- <sup>14</sup> Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical Evaluation of a Biomarker . *Anesthesiology* 2010; 112:1023-40
- <sup>15</sup> Rosner M, Okusa M. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1:19-32
- <sup>16</sup> McIlroy D, Argenziano M, Farkas D, Umann T, Sladen R. Incorporating Oliguria Into the Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury After On-Pump Cardiac Surgery: Impact on Incidence and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(6):1145-1152
- <sup>17</sup> Md Ralib A, Pickering J, Shaw G, Endre Z. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Critical care* 2013, 17:R112
- <sup>18</sup> Schinstock C, Semret M, Wagner S, Borland T, Bryant S, Kashanu KB et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase – associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1175-1185
- <sup>19</sup> Hall I, Coca S, Perazella M, Eko U, Luciano R, Peter P, Han W, Parikh C. Risk of Poor Outcomes with Novel and Traditional Biomarkers at Clinical AKI Diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2740-2749
- <sup>20</sup> Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, Gill K, Walker S, MacDonald K, Hiebert B, Arora R, Rigatto C. Urinary Plasma and Serum Biomarkers Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J kidney Dis.* 2015; 66(6): 993-1005
- <sup>21</sup> Chawla L, Domm A, Berger A, Shih S, Patel S. Urinary Sediment Cast Score for Acute Kidney Injury: A Pilot Study. *Nephron Clin Pract.* 2008; 110:c145-c150

<sup>22</sup> Granado RC, Macedo E, Mehta RL. Urine Microscopy in Acute Kidney Injury: Time for a Change. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57 (5): 657-660

Table 1. Patient and surgical characteristics

<i>Age, mean (SD)</i>	<i>62.3 (11.2)</i>
Men	67.5 %
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.99 (4.82)
Hypertension	81.58 %
Diabetes	30.70 %
COPD	7.89 %
Peripheral vascular disease	8.77 %
Previous myocardial infarction	20.07 %
Other comorbidity	6.14 %
Type of surgery	
Coronary artery by-pass	67.55 %
Valve	13.16 %
Coronary artery by-pass and valve	9.65 %
Aortic	4.39 %
Aortic and valve	1.75 %
Aortic and CAB	1.75 %
Atrial mixoma	1.75 %
Pre-op serum creatinine (mg/dL) mean (SD)	0.91 (0.22)
Perfusion time (min) mean (SD)	88.29 (36.06)
Cross-clamp time (min) mean (SD)	68.22 (23.67)
Surgery Duration (min) mean (SD)	314.31 (76.52)

SD: standard deviation CAB: coronary artery bypass

Table 2: Urine microscopy score in each AKI stage

<i>Urine Microscopy</i>	<i>No AKI</i>	<i>AKI Stage</i>			<i>Total</i>
	<i>N (%)</i>	<i>Stage I N (%)</i>	<i>Stage II N (%)</i>	<i>Stage III N (%)</i>	<i>Total (%)</i>
Score 0	78 (85.7)	12 (75)	3 (100)	1 (25)	94 (82.5)
Score 1	9 (9.9)	2 (12.5)	0	2 (50)	13 (11.4)
Score 2	4 (4.4)	1 (6.3)	0	1 (25)	6 (5.3)
Score 4	0 (0)	1 (6.3)	0	0 (0)	1 (0.9)
Total (%)	91 (79.8)	16 (14)	3 (2.6)	4 (3.5)	114 (100)

Table 3. Urine Sediment Score 1 or more and development of AKI

	<i>AKI-creatinine criterion (95 % CI)</i>	<i>AKI-urine output criterion (95 % CI)</i>
Sensitivity	34.78 % (16.38-57.27)	23.68 % (14.68-34.82)
Specificity	86.81 % (78.10 - 93.00)	92.11 % (78.62- 98.34)
Positive Predictive Value	40.00 % (19.12- 63.95)	85.71 % (63.66 - 96.95)
Negative Predictive Value	84.04 % (75.05 - 90.78)	37.63 % (27.79 - 48.28)
Positive Likelihood Ratio	2.64 (1.22 - 5.69)	3.00 (0.94 - 9.56)
Negative Likelihood Ratio	0.75 (0.55 - 1.02)	0.83 (0.71 - 0.97)
Diagnostic odds ratio	3.52	3.61
Youden's Index	0.2159	0.1579
AUC-ROC	0.584 (0.445 - 0.723)	0.573 (0.465 - 0.680)

AUC-ROC = area under the curve Receiver Operating Characteristic AKI= Acute Kidney Injury

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na última década tem sido muito discutida a definição de Lesão Renal Aguda na busca de uma melhor acurácia e precocidade do diagnóstico incluindo desde formas menos graves até os casos que necessitem diálise. A definição sempre foi baseada em dois critérios: a oligúria e a diminuição da taxa de filtração glomerular, medida esta pela creatinina, ambos critérios funcionais. A LRA, entretanto, tem modificações estruturais com alterações nas células do nefron decorrentes de lesões nos túbulos, interstício ou glomérulo. Permanecendo a necessidade de distinguir entre causas obstrutivas ou renais. A LRA renal ainda pode ser subdividida em pré-renal e renal. Na pré-renal não haveria lesão estrutural apenas diminuição da taxa de filtração glomerular por diminuição da perfusão ocorrendo sua normalização quando da correção da perfusão. Entre as etiologias da LRA renal intrínseca encontramos a Necrose Tubular Aguda que pode ser causada por isquemia ou nefrotoxicidade gerando um problema diagnóstico difícil que é distinguir a fase pré-renal, que pode progredir para a lesão estrutural, da renal; na prática resolvido apenas com a observação do que acontece após a correção da depleção de volume. Essas limitações dos critérios atuais tornaram-se mais importantes com o aumento do número de casos de LRA em Unidades de Tratamento Intensivo, principalmente secundárias à sepse. Os consensos RIFLE, AKIN e KDIGO foram muito úteis para estudos epidemiológicos e para podermos comparar diferentes estudos, mas estão sujeitos a limitações.

Em analogia com a cardiopatia isquêmica iniciou-se a procura de uma substância que fosse um biomarcador de LRA mais precoce e que estratificasse o risco de complicações. Mais de 300 substâncias foram testadas na última década e ainda não se conseguiu a “troponina” do rim. Uma grande dificuldade é a não existência de um padrão

ouro definitivo e de que LRA não é uma entidade única, ocorrendo em várias circunstâncias e secundária a várias doenças e muitas vezes multifatorial.

O sedimento urinário ao mostrar cilindros granuloso e células epiteliais tubulares pode ser considerado um biomarcador, entretanto tem sido pouco estudado. Em geral é utilizado na distinção entre LRA pré-renal e renal.

Nosso trabalho examinou um grupo específico de pacientes e bastante homogêneo. O sedimento urinário mostrou uma capacidade fraca de predizer LRA. O mais importante foi demonstrar que há uma relação do sedimento com o diagnóstico de LRA tanto pelo critério de aumento da creatinina sérica como pelo da oligúria.

Um ponto que necessita ser melhor estudado é como quantificar o número de cilindros e células epiteliais. O método de Addis poderia ser o padrão. Poderia se comparar maneiras de quantificar por percentagem do número de campos em que aparecem e quando presentes em todos os campos utilizar categorias como Perazella.

Não temos na prática clínica como fazer o diagnóstico de LRA de uma forma automática por um teste laboratorial, embora os critérios de consenso sejam úteis para estudos epidemiológicos. O diagnóstico de LRA continua ser baseado em um julgamento clínico que integre a definição com a situação clínica, determine a causa subjacente e leve em conta os fatores que afetem os critérios existentes. O exame do sedimento urinário fornece informações importantes para o julgamento clínico deve continuar sendo estudado.

## 5 ANEXOS

## a. Instrumento de coleta de dados

Nome

Sexo:      Data nascimento:                  idade:                  Prontuário:

Peso:                  Altura:

Data cirurgia:                  Tipo cirurgia:                  Início:                  Término:                  Duração:

Tempo de pinçamento aórtico:                  Tempo de perfusão:

UTI: ingresso:                  alta:

Alta hospitalar:

## DIURESE

Data	24h-6h	6h-12h	12h-18h	18h-24h

## Creatinina

Data	Hora	Creatinina	EQU

## b. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Papel do Exame de Sedimento Urinário no Diagnóstico Diferencial da Insuficiência Renal Aguda em Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca

**Pesquisador:** ELIZETE KEITEL

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37900114.7.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 932.465

**Data da Relatoria:** 08/01/2015

**Apresentação do Projeto:**

O projeto "Papel do Exame de Sedimento Urinário no Diagnóstico Diferencial da Insuficiência Renal Aguda em Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca", é um estudo de coorte prospectivo observacional, que pretende ser realizado na UTI Cirúrgica do Hospital São Francisco, com 100 pacientes com idade maior ou igual a 18anos, os quais realizaram cirurgia cardíaca com ou sem circulação extra-corporea. A hipótese do presente estudo é que o exame do sedimento urinário e o índice albumina-creatinina na amostra de urina, possa ter um desempenho não inferior ao de biomarcadores como a NGAL no diagnóstico precoce de IRA.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- Avaliar a associação das alterações no exame de sedimento urinário com o diagnóstico insuficiência renal aguda pré-renal e com lesão intrínseca em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Objetivo Secundário:

- Avaliar o desempenho do exame de sedimento urinário em predizer precocemente pacientes que irão desenvolver insuficiência renal aguda comparativamente ao método laboratorial diagnóstico em uso atual (creatinina sérica).

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 932.465

Aguda em Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca" está aprovado, uma vez que os pesquisadores atenderam a recomendação sugerida no parecer 891.432.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 14 de Janeiro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Claudio Teloken**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br