

Mirian Watanabe¹, Gabriela Fulan e Silva¹,
Cassiane Dezoti da Fonseca¹, Maria de Fatima
Fernandes Vattimo¹

NGAL urinária em pacientes sem e com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva

Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit

1. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia diagnóstica e prognóstica da lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária em pacientes de unidade de terapia intensiva.

Métodos: Estudo do tipo coorte, prospectivo, longitudinal desenvolvido em uma unidade de terapia intensiva clínica especializada em cardiologia. Os pacientes foram estratificados segundo os grupos sem e com lesão renal aguda, acompanhados a partir das primeiras 24 horas de internação até a alta hospitalar ou óbito. A creatinina sérica, o fluxo urinário e a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária foram coletadas em dois períodos: 24 horas e 48 horas de admissão.

Resultados: Foram avaliados 83 pacientes clínicos da unidade de terapia intensiva, com predomínio do gênero masculino (57,8%). Os pacientes foram agrupados em sem lesão renal aguda (N=18), com lesão renal aguda (N=28) ou com lesão renal aguda grave (N=37). Entre os pacientes com lesão renal aguda

e lesão renal aguda grave, foram prevalentes os portadores de doenças crônicas, em uso de ventilação mecânica e em terapia de substituição renal, além daqueles com maiores taxas de permanência na unidade de terapia intensiva e hospitalar, e maior mortalidade. O grupo com lesão renal aguda não apresentou alteração significativa da creatinina sérica nas primeiras 24 horas na unidade de terapia intensiva, apesar dos níveis elevados de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária demonstrados nos grupos com lesão renal aguda e lesão renal aguda grave ($p < 0,001$). Níveis elevados de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária na amostra foram associados ao óbito.

Conclusão: A elevação nos níveis de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária antecede as variações da creatinina sérica em pacientes com lesão renal aguda e pode ser associada ao óbito.

Descritores: Lesão renal aguda; Lipocalinas; Creatinina; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de julho de 2014

Aceito em 2 de agosto de 2014

Autor correspondente:

Cassiane Dezoti da Fonseca
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: cassianedezoti@usp.br

Editor responsável: Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20140053

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em pacientes hospitalizados com ou sem história de doença renal prévia, especialmente nos casos graves. A incidência de LRA em unidade de terapia intensiva (UTI) varia entre 1 e 25%, segundo a definição de escolha.^(1,2)

Em 2004, foi disponibilizada uma nova definição e classificação para a LRA: o critério RIFLE. Esse critério utiliza os valores da creatinina sérica ou ritmo de filtração glomerular, e o fluxo urinário. O RIFLE classifica a LRA em classes de *Risk*, *Injury*, *Failure*, e em duas classes relacionadas

ao desfecho da doença, *Loss* (redução da função renal) e *End Stage Renal Disease* (doença renal terminal).⁽³⁾ Sequencialmente, foi proposto o critério AKIN, mais resumido, que classifica a gravidade de LRA de acordo com a creatinina sérica e o fluxo urinário em estágios 1, 2 e 3. O último estágio representa os pacientes com maior gravidade e com necessidade de terapia de substituição renal (TSR).⁽⁴⁾

A unificação desses dois critérios foi proposta pelo grupo *Kidney Diseases: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Clinical Practice Guidelines Workgroup*. Nessa proposta, foi considerado o aumento da creatinina sérica em valores $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas, ou aumento de 1,5 vez da creatinina sérica em relação ao nível basal (conhecido ou pré-estabelecido), ou o volume urinário $< 0,5\text{mL/kg/h}$ por 6 horas. Foi, então, adaptada nova classificação em três estágios de gravidade da LRA: estágio 1 com aumento de $0,3\text{mg/dL}$ (1,5 a 1,9 vez o valor basal) da creatinina sérica ou volume urinário $< 0,5\text{mL/kg/h}$ por 6 a 12 horas; estágio 2 com o aumento de 2 a 2,9 vezes da creatinina sérica em relação ao valor basal ou volume urinário $< 0,5\text{mL/kg/h}$ por pelo menos 12 horas; e estágio 3 com aumento de 3 vezes da creatinina sérica em relação ao valor basal, valores de creatinina sérica $> 4\text{mg/dL}$, início da TSR, ou fluxo urinário $< 0,3\text{mL/kg/h}$ por 12 horas.⁽⁵⁾

Mesmo representando avanço na interpretação clínica da LRA, os escores mencionados ainda se baseiam em valores de creatinina e no fluxo urinário, que são os indicadores mais incorporados na clínica, mas que demonstram baixas sensibilidade e especificidade para a avaliação da função renal. Sabe-se que o aumento da creatinina sérica acontece de forma lenta e não reflete as alterações dinâmicas do ritmo de filtração glomerular, limitando sua utilização como marcador precoce em pacientes em período inicial de LRA.^(6,7) Essa imprecisão da creatinina se deve à influência de vários fatores extrarrenais, como a distribuição de volume, o uso de alguns medicamentos e sua secreção tubular, além do gênero, idade, massa muscular e tipo de dieta.⁽⁸⁾

O diagnóstico precoce e correto da LRA é necessário para a adoção de medidas terapêuticas em tempo hábil ou correção de causas potencialmente reversíveis, oportunizando a prevenção ou limitando a evolução da lesão renal.⁽⁹⁾ Na LRA, como em qualquer outra situação de exposição celular, a lesão inicia-se com a indução de distúrbios moleculares que evoluem para

morte celular. As células produzem marcadores de lesão que podem ser identificados em estágios iniciais da doença. O uso de marcadores moleculares permitiria o diagnóstico precoce da LRA, antecedendo a manifestação da síndrome clínica e representando uma possibilidade para intervenção precoce. Os marcadores ideais devem ser de fácil execução à beira do leito ou em laboratórios, obtidos de amostras séricas ou urinárias, pouco ou não invasivos e apresentarem baixo custo.⁽⁸⁾

Esse cenário desfavorável tem estimulado esforços para a identificação e implantação de marcadores sensíveis de lesão renal. Além das características bioquímicas mencionadas, a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL, sigla do inglês *neutrophil gelatinase associated lipocalin*), membro da superfamília lipocalina, também conhecida como lipocalina-2, é descrita como uma pequena proteína de 25 kDa, composta de 178 aminoácidos, ligada covalentemente à gelatinase em neutrófilos.⁽⁷⁾

A NGAL urinária (NGALu) tem demonstrado bom desempenho discriminatório no local da lesão e é relativamente livre de interferência de proteínas, além de ser de natureza não invasiva.^(8,10) Dessa forma, o propósito do estudo foi avaliar a eficácia diagnóstica e prognóstica da NGALu em pacientes de UTI.

MÉTODOS

Estudo do tipo coorte, prospectivo, longitudinal, com abordagem quantitativa, desenvolvido em uma UTI clínica de um hospital especializado em cardiologia. A coleta de dados compreendeu o período de novembro de 2010 a junho de 2011.

A amostra foi constituída de pacientes (N=83) admitidos na UTI, acompanhados a partir das primeiras 24 horas de internação até o desfecho (alta hospitalar ou óbito). Foram excluídos deste estudo os pacientes com idade < 18 anos, gestantes, portadores de doença renal crônica dialítica e em uso de corticoides por longo período.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 0467/10). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado aos pacientes ou familiares para que fossem assinados e houvesse autorização para coletar amostra sanguínea e de urina. Os pacientes foram incluídos a partir do primeiro dia de internação na UTI, sendo acompanhados diariamente, até o desfecho.

A estratificação dos pacientes, segundo os grupos sem LRA, LRA e LRA grave, foi realizada de acordo com a definição KDIGO *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*.⁽⁵⁾

As variáveis creatinina sérica, fluxo urinário de 24 horas e NGALu por amostra isolada foram coletadas em dois períodos: 24 horas de admissão (coleta de amostras no primeiro período, ou seja, ≤ 24 horas de internação na UTI) e 48 horas de admissão (coleta de amostras no segundo período a partir de 24 horas até ≤ 48 horas). Para dosar NGALu, amostras urinárias foram centrifugadas e armazenadas a -80°C . A dosagem foi realizada por meio do *kit* específico da BioVendor *Human Lipocalin-2/NGAL ELISA*.

As variáveis contínuas foram calculadas em médias, desvios padrão ou mediana, intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram representadas pelo valor absoluto (N) e relativo (%). Para a comparação de médias de dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student. A comparação de médias de três grupos foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) a um fator e utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O teste não paramétrico de Wilcoxon foi utilizado para a comparação de dois períodos, e o teste qui quadrado ou exato de Fisher, para testar a homogeneidade entre as proporções. As correlações foram realizadas por meio do coeficiente de Spearman e os fatores prognósticos de óbito por meio do modelo de regressão linear multivariado. O *software* utilizado para as análises foi o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows*. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

Este estudo avaliou 83 pacientes admitidos na UTI em decorrência de causas clínicas, com idade entre 20 e 89 anos (média de 61 ± 13 anos), predomínio do gênero masculino (57,8%) e da etnia branca (73,5%).

Os pacientes foram divididos em três grupos: sem LRA (pacientes que não desenvolveram LRA durante a internação na UTI), com LRA (pacientes que desenvolveram LRA durante a internação na UTI) e com LRA grave (pacientes que apresentavam doença renal na admissão da UTI).

A tabela 1 demonstra que 21,7% dos pacientes não desenvolveram LRA, enquanto que 33,7% dos

pacientes desenvolveram LRA durante a internação na UTI e 44,6% dos pacientes foram admitidos com LRA grave. A principal causa de LRA para os pacientes com LRA grave foi a síndrome cardiorenal ($p < 0,041$). Pacientes com LRA apresentaram maior prevalência de *diabetes mellitus* ($p < 0,036$) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC - $p < 0,002$). A medida de suporte necessária mais frequente foi a ventilação mecânica (VM - $p < 0,001$) para os pacientes com LRA. Ressalta-se que pacientes com LRA grave mostraram maior necessidade de TSR em relação aos pacientes com LRA ($p < 0,032$). Conseqüentemente, os pacientes com LRA apresentaram maior permanência na UTI ($p < 0,012$) e hospitalar ($p < 0,007$), com taxa de mortalidade significativamente maior ($p < 0,001$).

Observamos, na tabela 2, que apenas o grupo com LRA grave apresentou maiores valores de creatinina sérica, em relação aos demais grupos, nos períodos de 24 ($p < 0,001$) e de 48 horas ($p < 0,001$). Em relação ao fluxo urinário, observamos que os grupos não demonstraram diferenças nos períodos avaliados. Por outro lado, a NGALu demonstrou níveis elevados nos grupos LRA e LRA grave nos períodos de 24 ($p < 0,001$) e 48 horas ($p < 0,006$) em relação ao grupo sem LRA, porém não foram identificadas diferenças significativas nos valores de NGALu nos dois períodos para os três grupos avaliados. Ao se correlacionar a NGALu com a creatinina sérica e o fluxo urinário, para o grupo com LRA, no período 24 horas (Tabela 3), observou-se associação negativa em relação ao fluxo urinário ($p < 0,001$). Para o grupo com LRA grave, observaram-se correlação negativa entre a NGALu e o fluxo urinário ($p < 0,002$), e correlação positiva entre a NGALu e a creatinina sérica nos períodos 24 e 48 horas ($p < 0,001$).

A tabela 4 apresenta as variáveis relacionadas ao óbito de todos os pacientes do estudo. Ressalte-se que, dentre eles, apenas um paciente estava no grupo sem LRA e que os demais apresentavam o diagnóstico de LRA. A análise univariada mostrou que os fatores associados ao óbito para os pacientes com LRA foram, predominantemente, existência de doença de Chagas ($p < 0,030$), fração de ejeção baixa ($p < 0,010$), valor de creatinina sérica elevada ($p < 0,019$), baixo fluxo urinário ($p < 0,001$), altos níveis de NGALu ($p < 0,001$) nas 24 horas, o uso de drogas vasoativas ($p < 0,013$), VM ($p < 0,001$), necessidade de balão intra-aórtico (BIA - $p < 0,001$) e TSR ($p < 0,001$).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas

Características	Sem LRA N=18	LRA N=28	LRA grave N=37	Valor de p
Idade (anos)	58,8±7,9	60,7±6,6	61,7±12,1	NS [§]
Gênero masculino	11 (61,1)	15 (53,6)	22 (59,5)	NS [#]
Etnia				
Branca	11 (61,1)	22 (78,6)	28 (75,7)	
Negra	2 (11,1)	4 (14,3)	4 (10,8)	NS ^{&}
Parda	5 (27,8)	2 (7,1)	15 (13,5)	
Causas de LRA				
Sepse*	-	13 (46,4)	16 (43,2)	NS [#]
Síndrome cardiorenal*	-	11 (39,3)	24 (64,9)	0,041 [#]
Comorbidades				
HAS	15 (83,3)	19 (67,9)	26 (70,3)	NS [#]
Chagas	2 (11,1)	6 (21,4)	6 (16,2)	NS ^{&}
DM	4 (22,2)	6 (21,4)	18 (48,7)	0,036 [#]
ICC	4 (22,2)	15 (53,6)	27 (73,0)	0,002 [#]
FE (%)	0,46±0,17	0,38±0,18	0,38±0,16	NS [§]
Uso de DVA	12 (66,7)	25 (89,3)	33 (89,2)	NS ^{&}
VM	1 (5,6)	17 (60,7)	20 (54,1)	<0,001 [#]
BIA	1 (5,6)	4 (14,3)	5 (13,5)	NS ^{&}
TSR*	-	7 (25)	19 (51,4)	0,032 [#]
Tempo de UTI (dias)	9,4±5,8	21,7±23,1	18,1±14,3	0,012 [§]
Tempo hospitalar (dias)	18,0±10,9	41,7±30,7	31,9±31,3	0,007 [§]
Óbito	1 (5,6)	9 (32,1)	22 (59,5)	<0,001 [#]

LRA - lesão renal aguda; NS - sem significância; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - *diabetes mellitus*; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; FE - fração de ejeção; DVA - drogas vasoativas; VM - ventilação mecânica; BIA - balão intra-aórtico; TSR - terapia de substituição renal; UTI - unidade de terapia intensiva. [§] nível descritivo de probabilidade da análise de variância a um fator; [#] nível descritivo de probabilidade do teste qui quadrado; [&] nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher; * LRA versus LRA grave. Resultados expressos por número (%).

Tabela 2 - Caracterização da função renal em relação a creatinina sérica, fluxo urinário e lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

Período (horas)	Grupos	N	Creatinina sérica (mg/dL)		Fluxo urinário (mL/kg/h)			NGAL urinária (ng/mL)	
			Mediana [iq]	Valor de p	Média±desvio padrão	Mediana [iq]	Valor de p	Mediana [iq]	Valor de p
24	Sem LRA	18	1,04 [0,84-1,24]		1,08±0,53	0,91 [0,72-1,25]		4,66 [1,35-12,12]	
	LRA	28	1,33 [1,0-1,47]		0,89±0,60	0,80 [0,65-1,00]	NS	13,38 [6,76-24,44]	<0,001 [§]
	LRA grave	37	3,43 [2,71-4,04]	<0,001 [§]	0,96±0,78	0,78 [0,34-1,36]		30,14 [15,02-70,78]	<0,001 [§]
48	Sem LRA	17	1,07 [1,04-1,24]		1,11±0,44	1,01 [0,73-1,27]		4,09 [2,35-8,58]	
	LRA	25	1,20 [1,02-1,32]		1,00±0,54	0,28 [0,65-1,00]	NS	14,79 [5,76-29,42]	0,006 [§]
	LRA grave	26	2,64 [2,24-3,98]	<0,001 [§]	1,02±0,67	0,08 [0,59-1,30]		17,25 [6,29-49,87]	0,007 [§]

NGAL - lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; Iq - intervalo interquartil; LRA - lesão renal aguda; NS - sem significância. Nível descritivo de probabilidade não paramétrico de Wilcoxon; [§] versus sem LRA. Resultados expressos por média±desvio padrão e mediana [intervalo interquartil].

Tabela 3 - Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária com a creatinina sérica e o fluxo urinário nos diferentes períodos

Período (horas)		LRA		LRA grave		
		Fluxo urinário	Creatinina sérica	Fluxo urinário	Creatinina sérica	
24	r	-0,601	0,150	r	-0,501	0,660
	p	0,001	0,446	p	0,002	<0,001
48	r	-0,215	0,284	r	-0,376	0,578
	p	0,301	0,170	p	0,058	0,002

LRA - lesão renal aguda; r - valor do coeficiente de Spearman; p - nível de correlação significativa.

Tabela 4 - Análise univariada de características clínicas e laboratoriais associadas ao óbito

Características	Óbito		Valor de p
	Não (N=51)	Sim (N=32)	
Idade (anos)	61,6±12,2	59,3±14,4	0,436 [§]
Gênero masculino	27 (52,9)	21 (65,6)	0,255 [#]
Etnia			
Branca	39 (76,5)	22 (68,8)	
Negra	4 (7,8)	6 (18,8)	0,353 ^{&}
Parda	8 (15,7)	4 (12,5)	
Comorbidades			
HAS	38 (74,5)	22 (68,8)	0,568 [#]
Chagas	5 (9,8)	9 (28,1)	0,030 [#]
DM	17 (33,3)	11 (34,4)	0,922 [#]
ICC	25 (51,0)	11 (34,4)	0,139 [#]
Variáveis clínicas			
Creatinina basal (mg/dL)	1,28±0,48	1,28±0,40	0,970 [§]
FE (%)	0,44±0,17	0,34±0,16	0,010 [§]
Creatinina sérica 24 horas (mg/dL)	2,06±1,68	2,88±1,74	0,019 ^{&}
Fluxo urinário 24 horas (mL/kg/h)	1,15±0,63	0,67±0,64	<0,001 ^{&}
NGAL urinário 24 horas (ng/mL)	22,97±33,45	43,44±38,78	0,001 ^{&}
Uso de DVA	39 (76,5)	31 (96,9)	0,013 ^{&}
VM	15 (29,4)	23 (71,9)	<0,001 [#]
BIA	1 (2,0)	9 (28,1)	<0,001 ^{&}
TSR	5 (9,8)	21 (65,6)	<0,001 [#]

HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - *diabetes mellitus*; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; FE - fração de ejeção; NGAL - lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; DVA - drogas vasoativas; VM - ventilação mecânica; BIA - balão intra-aórtico; TSR - terapia de substituição renal; [§] nível descritivo de probabilidade da análise de variância a um fator; [#] nível descritivo de probabilidade do teste qui quadrado; [&] nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher. Resultados expressos por número (%) e média±desvio padrão.

DISCUSSÃO

LRA é uma síndrome complexa que ocorre em uma ampla variedade de situações em UTI, com manifestações clínicas que vão desde mínimas elevações da creatinina sérica até a falência renal anúrica.^(5,6,9) A identificação precoce da LRA em pacientes graves representa uma estratégia terapêutica com impacto tanto na evolução do indivíduo, quanto no cenário socioeconômico. Dentre os marcadores mais sensíveis e específicos de lesão renal, destaca-se a NGAL como um preditor específica, sensível e precoce de LRA após a cirurgia cardíaca,⁽¹¹⁾ no choque séptico,⁽¹²⁾ na administração de contraste iodado⁽¹³⁾ e no transplante renal.⁽¹⁴⁾

A proteína NGAL está presente em baixas concentrações em vários fluidos biológicos. A concentração de NGAL no plasma aproxima-se de 20ng/mL, tendo como provável origem a atividade dos neutrófilos.^(10,15) Em condições fisiológicas, a NGAL circulante é livremente filtrada pelos glomérulos (proteína de baixo

peso molecular e carga positiva) e reabsorvida pelo túbulo proximal. Desse modo, o baixo nível de NGAL no plasma é esperado na ausência de afecção renal.^(10,16) Nessa condições, igualmente ao valor sérico de NGAL, sua concentração urinária permanece próxima a 20ng/mL. Por outro lado, a expressão da NGAL é induzida nas células epiteliais do túbulo proximal e distal na LRA, resultando em níveis elevados de NGAL no plasma e na urina em situações de lesão.^(15,16)

A liberação de NGAL na LRA inicia-se com a expressão gênica de seu RNA mensageiro (RNAm) na porção espessa e ascendente da alça de Henle e no ducto coletor, estimulando sua síntese proteica na região distal do néfron e secreção na urina. A existência de lesão renal, mesmo que não detectada pela creatinina, estimula a liberação, o metabolismo e a excreção de NGAL, aumentando seu quantitativo na urina.^(10,15) Estudos clínicos demonstraram que o aumento da NGAL sérica e urinária é preditor independente da LRA quando comparado com o nível sérico de creatinina.^(17,18)

A amostra de pacientes clínicos com idade média de 60 anos, predomínio de sexo masculino e etnia branca, foi dividida em três grupos distintos, sem LRA, LRA (estágio 1 e 2), LRA grave (estágio 3). A prevalência de LRA foi maior em portadores de doenças crônicas, como DM e ICC. Sabe-se que as doenças preexistentes induzem à redução da taxa de filtração glomerular estimada ou à proteinúria, que se caracterizam como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LRA.⁽¹⁹⁾ Constatou-se que pacientes dos grupos LRA e LRA grave necessitaram de medidas de suporte, como uso de drogas vasoativas, VM, BIA e TSR, além de apresentarem maiores taxas de permanência na UTI e hospitalar, e de mortalidade, características já convencionalmente descritas como fatores de gravidade entre pacientes de UTI. Considerando que a disfunção renal raramente se desenvolve de forma isolada, o risco de morte, nesse grupo de pacientes, frequentemente está associado à complicações extrarrenais e à disfunção de múltiplos órgãos.^(20,21)

Este estudo demonstrou que níveis elevados de NGALu nas primeiras 24 horas de admissão do paciente na UTI são capazes de prever o desenvolvimento da LRA antes da elevação da creatinina sérica, para pacientes nos estágios 1 e 2 da doença estratificados pelo critério KDIGO. Considerando que, no mesmo período de avaliação, o nível de creatinina sérica não apresentou variações significativas no grupo LRA, depreende-se que a NGALu foi capaz de detectar precocemente a LRA, em relação à creatinina sérica. Outros estudos confirmam a precocidade da NGALu na sinalização de LRA em relação aos valores da creatinina sérica.^(22,23) Estudo prospectivo observacional em pacientes de UTI demonstrou altos valores de NGAL sérica em pacientes que desenvolveram LRA na admissão e durante a primeira semana de permanência na UTI.⁽²³⁾

A associação dos níveis de NGALu e creatinina sérica para os pacientes com LRA apresentou correlação positiva. Assim, o maior valor da creatinina sérica correspondeu a um maior valor de NGALu. Por outro lado, a pequena elevação nos níveis de NGAL representa mínima lesão renal, situação em que se observa ausência de alterações no nível de creatinina sérica, o que demonstra a precocidade desse marcador na identificação da LRA, ainda subnotificada por métodos usuais, como a creatinina sérica e o fluxo urinário.^(5,6)

Ao associarmos níveis de NGAL e fluxo urinário, observou-se que os pacientes dos grupos LRA e LRA grave apresentaram correlação negativa entre NGALu e fluxo urinário, ou seja, o maior o fluxo urinário correspondeu a um menor valor de NGALu. Esses dados confirmam que o fluxo urinário pode ser considerado um sensível indicador das variações na hemodinâmica renal.⁽²⁴⁾ Além disso, baixos valores de NGAL associados ao diagnóstico de LRA, pelo critério do fluxo urinário, remetem à possibilidade de azotemia pré-renal quando não há lesão tubular, na qual a rápida administração de volume ou de drogas vasoativas pode restaurar a perfusão renal com melhora do fluxo urinário.⁽²⁵⁾

A evolução do paciente com relação ao desfecho morte, neste estudo, demonstrou que doença de Chagas, fração de ejeção baixa, baixo fluxo urinário, necessidade de medidas de suporte (drogas vasoativas, VM, BIA, TSR) e níveis elevados de creatinina sérica e NGALu foram associados ao óbito e podem refletir a gravidade da doença. Estudo prospectivo realizado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca demonstrou a correlação dos níveis elevados de NGALu com a gravidade e duração da LRA, o maior tempo de permanência hospitalar, a necessidade de TSR e o óbito.⁽¹¹⁾

Apesar da existência de vários resultados que ressaltam o valor preditivo da NGAL para LRA, investigações futuras são necessárias para identificar a relação quantitativa entre a expressão de NGAL no tecido renal e a excreção da proteína na urina. Os dados obtidos neste estudo reafirmam seu desempenho discriminatório associado à LRA, principalmente quando mensurada na admissão ou nas primeiras 24 horas de UTI, além de indicar prognósticos desfavoráveis, como o óbito.

Adicionalmente, o próprio KDIGO *Acute Kidney Injury Workgroup* recomenda a realização de estudos relacionados aos novos biomarcadores que permitam a identificação precoce, o diagnóstico diferencial e o prognóstico dos pacientes com LRA, o que significa desenvolver marcadores precisos e precoces da LRA quando comparados com os marcadores utilizados na clínica (o nível de creatinina sérica e fluxo urinário) e atuar como preditores de risco ou evolução da LRA.⁽⁵⁾

Pacientes hospitalizados, principalmente os portadores de comorbidades aguda ou crônica, necessitam de monitoramento da função renal para diagnóstico da LRA e posterior identificação da causa

e tratamento.⁽⁵⁾ A identificação dos fatores de risco associados à LRA é fundamental para direcionar os principais objetivos preventivos durante o tratamento, os procedimentos cirúrgicos ou a exposição aos agentes nefrotóxicos, no sentido de se refletirem em impacto na redução da mortalidade desses pacientes.

Contudo, devem ser consideradas as limitações do estudo, como o número relativamente baixo de pacientes e a coleta de dados realizada em uma única UTI clínica especializada em cardiologia. Futuros estudos são necessários para melhor elucidar o papel do marcador da NGALu no curso de desenvolvimento da LRA em pacientes de UTI.

CONCLUSÃO

A elevação nos níveis de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária das primeiras 24 horas de admissão do paciente na unidade de terapia intensiva antecede a elevação dos níveis de creatinina sérica em pacientes com lesão renal aguda e pode ser associada à ocorrência de óbito.

AGRADECIMENTO

O projeto teve financiamento da Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - projeto 2010/07656-0 e 2011/24028-6.

ABSTRACT

Objective: To assess the diagnostic and prognostic efficacy of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients admitted to an intensive care unit.

Methods: Longitudinal, prospective cohort study conducted in a cardiology intensive care unit. The participants were divided into groups with and without acute kidney injury and were followed from admission to the intensive care unit until hospital discharge or death. Serum creatinine, urine output and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin were measured 24 and 48 hours after admission.

Results: A total of 83 patients admitted to the intensive care unit for clinical reasons were assessed, most being male (57.8%). The participants were divided into groups without acute kidney injury (N=18), with acute kidney injury (N=28) and with severe acute kidney injury (N=37). Chronic diseases, mechanical

ventilation and renal replacement therapy were more common in the groups with acute kidney injury and severe acute kidney injury, and those groups exhibited longer intensive care unit stay and hospital stay and higher mortality. Serum creatinine did not change significantly in the group with acute kidney injury within the first 24 hours of admission to the intensive care unit, although, urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin was high in the groups with acute kidney injury and severe acute kidney injury ($p<0.001$). Increased urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin was associated with death.

Conclusion: An increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin precedes variations in serum creatinine in patients with acute kidney injury and may be associated with death.

Keywords: Acute kidney injury; Lipocalins; Creatinine; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
- Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative 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. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1):1-138.
- Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional makers of kidney function. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S152-8.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115-22.
- Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1257-63.
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseeneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382(9887):170-9.
- Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury-where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):762-4.
- Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665-73.

12. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1333-40.
13. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2089-95.
14. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1639-45.
15. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):407-13.
16. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009;75(3):285-94.
17. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365(9466):1231-8.
18. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
19. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial transplant.* 2010;25(7):2203-9.
20. Grams ME, Rabb H. The distant organ effect of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(10):942-8.
21. Chertow GM, Buedick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-70.
22. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4):R84.
23. Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care.* 2010;25(1):176.e1-6.
24. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int.* 2011;80(7):760-7.
25. Haase M, Devarajan P, Haasen-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17):1752-61.