

Paulo Benigno Pena Batista^{1,2,3}, Rogério da Hora Passos^{1,2}

As novas fronteiras da lesão renal aguda

The new frontiers of acute kidney injury

1. Hospital São Rafael - Salvador (BA), Brasil.
2. Instituto Nacional de Ciência, Inovação e Tecnologia em Saúde - CITECS - Salvador (BA), Brasil.
3. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador (BA), Brasil.

A lesão renal aguda (LRA) é uma espécie de síndrome incógnita. Tem definições e conceitos mutáveis e não conta com a possibilidade de diagnóstico histológico de uso clínico, quer pela impraticabilidade da execução da biópsia renal em pacientes críticos, quer pela natureza focal e pela preferência pela camada externa da medula, já que compromete mais os glomérulos justamedulares, de acesso ainda mais difícil.⁽¹⁾

Sua fisiopatologia é multifacetada e depende de muitos mecanismos que envolvem endotélio, glicocálix, citoesqueleto, integrinas, linfocinas e quimoquinas, para citar apenas alguns, tendo componentes inflamatórios e participação de neutrófilos e de macrófagos/monócitos nos modelos experimentais mais estudados de isquemia e reperfusão em animais⁽¹⁾ e mesmo em estudos de rins humanos de doadores de órgãos que tiveram seu glicocálix analisado *in vivo*, recentemente.⁽²⁾

Os estudos experimentais elucidam um número importante de aspectos da LRA, mas têm, em comum, o fato de avaliarem um agente etiológico e poucos desfechos em cada estudo. Exatamente o oposto do que ocorre no paciente no qual mais de um fator conhecido, de ordem isquêmica ou tóxica, atuam sincrônica ou caoticamente e no qual existem múltiplas interações entre os órgãos.⁽³⁾

As fases da LRA descritas como pré-renal, iniciação, extensão, manutenção e recuperação, possivelmente, não se processam homogeneamente em todos os nefros, mas essa síndrome teve, ao longo do tempo, suas múltiplas definições (mais de 30 delas, como estimado em algumas revisões) baseadas no nível sérico de creatinina.⁽⁴⁾ Recentemente, foram propostos novos métodos de classificação de LRA^(5,6) que utilizam também os níveis séricos de creatinina, mas, agora, de forma dinâmica e padronizada.

Vários medicamentos foram tentados, com o objetivo de prevenir e tratar a LRA, e os resultados promissores em estudos animais não foram brilhantes quando utilizados em humanos. É possível que o problema tenha sido do diagnóstico e não do tratamento?

É relativamente recente a compreensão de que aumentos muito pequenos (0,3 mg/dL) de creatinina sérica têm impacto na mortalidade,⁽⁷⁾ que o custo associados a esses aumentos é elevado⁽⁸⁾ e que pacientes com LRA podem evoluir para insuficiência renal crônica estágio 5 e ficarem dependentes de diálise.⁽⁹⁾ A implicação dos altíssimos custos envolvidos em tratar pacientes críticos com métodos dialíticos, entretanto, é conhecida há muito tempo e muito bem caracterizada e quantificada, sugerindo que, apesar da alta mortalidade e do alto custo, a qualidade de vida dos sobreviventes é bastante aceitável.⁽¹⁰⁾

A prevenção da LRA e a redução do número de pacientes com LRA que necessitam de diálise são de importância capital.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Paulo Benigno Pena Batista
Rua Sócrates Guanaes Gomes, 73, apto. 1.203
CEP: 40296-720 - Salvador (BA), Brasil
E-mail: paulobenigno@gmail.com

A análise da urina à procura de biomarcadores na LRA é antiga e, recentemente, um grande volume de conhecimento sobre biomarcadores tornou-se disponível. Alguns desses biomarcadores estão já disponíveis para uso na medicina crítica. Está clara a capacidade desses biomarcadores de prever quais pacientes críticos de maior risco para adquirir LRA, quais os pacientes com LRA de maior risco para evoluir para necessidade de diálise, e quais os pacientes com maior risco de óbito.⁽¹¹⁾

A monitorização de eletrólitos urinários sempre foi objeto de pesquisa em pacientes com LRA. Mais recentemente, a utilização da abordagem quantitativa da acidose trouxe uma nova perspectiva de pesquisa. O principal regulador da SID, sigla para o inglês *strong ion difference* (diferença de ânions fortes) é o rim. Uma análise mais ampla dessa fisiologia está fora do escopo deste texto, mas, de forma simplificada, o ânion mais importante na urina é o íon sulfato (SO_4), que é derivado do metabolismo do ácido sulfúrico, e o cátion mais importante é o amônio (NH_4^+). Quando um íon forte, como o lactato, é associado ao plasma, o SID plasmático diminui. Uma forma de contrarregulação é o aumento da excreção de cloro urinário aumentado, levando à diminuição do SID urinário.⁽¹²⁾ Para a preservação do sódio, a excreção do cloro se faz em conjunto com NH_4^+ . Os pacientes com acidose metabólica grave sob cuidados intensivos, em sua maioria, têm algum grau de LRA; assim, a compensação renal da acidose não ocorre e, como consequência, observam-se a SID urinária positiva e a concentração plasmática alta de cloro. Por outro lado, em pacientes com resposta renal adequada, observam-se SID urinária negativa e $\Delta[\text{AG}] - \Delta[\text{HCO}_3^-]$ (-). Esses achados, comumente relacionados a diagnóstico de alcalose metabólica, podem ser interpretados como uma resposta renal à acidose metabólica.⁽¹³⁾

Em paciente com LRA, a análise da ureia e de eletrólitos urinários geralmente demonstra desregulação na excreção de água livre/natriúrese e uma desregulação do transporte de ureia.⁽¹⁴⁾ Em pacientes com LRA com acidose metabólica, há componente elevado de SID urinária (diferença de íons fortes na urina).⁽¹⁵⁾ O estudo publicado nesta edição da RBTI⁽¹⁶⁾ corrobora esse achado. A possibilidade de que acompanhamento diário de parâmetros simples, como nível de fósforo, ânions não mensuráveis e potássio urinário, com diminuição em sódio urinário e cloro urinário e SID urinária, persistentemente pode facilitar o diagnóstico pre-

coce de LRA, mesmo antes de queda de débito urinário e creatinina, torna-se uma questão atrativa. Essa hipótese está sendo testada pelo mesmo grupo em um estudo prospectivo e já foi exemplificada em relato de caso.⁽¹⁷⁾ É importante salientar que a desproporção entre a reabsorção de sódio e ânion é o fator crítico na determinação do pH urinário e na excreção de ácido. Vários ânions afetam o pH urinário bem como a excreção de ácidos, por meio de sua influência no gradiente elétrico estabelecido pelo transporte ativo de sódio nas células tubulares renais. De acordo com essa hipótese, a magnitude desse gradiente e determinado pelo relativo potencial de movimentação transepitelial dos ânions disponíveis, aqueles que tem transporte epitelial mais facilitado têm uma maior tendência de acompanhar o sódio e, desse modo, diminuir a diferença de potencial. Então, a mudança de pH urinário podem ser relacionada ao movimento passivo de hidrogênio em resposta à mudança de gradiente transtubular. Essa explicação não exclui a possibilidade do transporte ativo de hidrogênio no processo de acidificação.⁽¹⁸⁾ A natureza química desses ânions, chamados não mensuráveis, é, em sua maior parte, desconhecida e sua minoria é composta por aminoácidos, ácido úrico e ácido orgânicos.⁽¹⁹⁾ Adicionando maior complexidade, esses ânions ainda podem ser bicarbonato urinário, como, por exemplo, na acidose tubular renal. Finalizando, mudanças na SID urinária, NH_4^+ , pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) ou fosfato (PO_4) levam, de maneira independente e direta, a uma via final comum, que é uma mudança no pH urinário. Dessa forma, a observação seriada do pH urinário pode dar uma avaliação acurada da excreção ácida.⁽²⁰⁾

Neste contexto, o estudo publicado neste número da Revista Brasileira de Terapia Intensiva⁽¹⁶⁾ é pioneiro em demonstrar a associação de marcadores laboratoriais cujo custo não é alto com mortalidade e possivelmente com diagnóstico precoce de LRA.

Alarga, por isso mesmo, ainda mais a fronteira da LRA, desde a superação do conhecido e inadequado limite definido, na década de 1990, pela Sociedade Internacional de Nefrologia, no nível de 2mg/dL de creatinina sérica, que era necessário para o diagnóstico dessa condição.

Não existe função renal, mas um número de funções renais cujas características e importância são cada vez mais reconhecidos e que não se limitam à medição de creatinina e diurese.

REFERÊNCIAS

1. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21.
2. Snoeijs MG, Vink H, Voesten N, Christiaans MH, Daemen JW, Peppelenbosch AG, et al. Acute ischemic injury to the renal microvasculature in human kidney transplantation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F1134-40.
3. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int.* 2008;74(7):849-51.
4. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2178-87.
5. 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.
6. 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.
7. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):712-20.
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-70.
9. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223-8.
10. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF Jr, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med.* 1997;127(3):195-202.
11. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(9):1008-16.
12. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. *Crit Care.* 2006;10(2):137.
13. Masevicius FD, Tuhay G, Pein MC, Ventrice E, Dubin A. Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study. *Crit Care Resusc.* 2010;12(4):248-54.
14. Han KH, Kim HY, Croker BP, Reungjui S, Lee SY, Kim J, et al. Effects of ischemia-reperfusion injury on renal ammonia metabolism and the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(4):F1342-54.
15. Moviat M, Terpstra AM, van der Hoeven JG, Pickkers P. Impaired renal function is associated with greater urinary strong ion differences in critically ill patients with metabolic acidosis. *J Crit Care.* 2012;27(3):255-60.
16. Maciel AT, Park M, Macedo E. Monitorização de eletrólitos urinários em pacientes críticos: estudo preliminar observacional. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(3):236-45.
17. Maciel AT, Park M. Early diagnosis of acute kidney injury in a critically ill patient using a combination of blood and urinary physicochemical parameters. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):525-6.
18. Bank N, Schwartz WB. The influence of anion penetrating ability on urinary acidification and excretion of titratable acid. *J Clin Invest.* 1960;39(10):1516-25.
19. Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LA, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various metabolites to the "unmeasured" anions in critically ill patients with metabolic acidosis. *Crit Care Med.* 2008;36(3):752-8.
20. Constable PD, Gelfert CC, Füll M, Staufenbiel R, Stämpfli HR. Application of strong ion difference theory to urine and the relationship between urine pH and net acid excretion in cattle. *Am J Vet Res.* 2009;70(7):915-25.