



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Érica Pires da Rocha

**O papel do NGAL urinário como preditor diagnóstico
e prognóstico da lesão renal aguda associada à
sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de
terapia intensiva**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Daniela Ponce

**Botucatu
2016**

Érica Pires da Rocha

O papel do NGAL urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de terapia intensiva

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rocha, Erica Pires da.

O papel do NGAL urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de terapia intensiva / Erica Pires da Rocha. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Idosos - Doenças. 2. Sepse. 3. Insuficiência renal aguda. 4. Biomarcadores.

Palavras-chave: Idoso; Lesão renal aguda; NGAL; Preditor; Sepse.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Wellington e Lúcia

Agradeço por sempre guiarem meu caminho. São meus exemplos de vida e meu amor mais profundo.

Aos meus irmãos Andrezza e Wellington e cunhados, Antônio e Marília

Obrigada por me apoiarem e oferecerem seus cuidados e proteção, e também pela dádiva de me tornar tia da Nicole, do Vitor, da Mirela e do Miguel, os quais amo e agradeço por fazerem meus dias mais leves e doces.

Aos meus avós

Idalina (in memorian) e Wlademir (in memorian) , Hely (in memorian) e Eny, exemplos de caráter, sabedoria e amor .

À Tia Carmem (in memorian)

Que diante de tanto carinho compartilhado, não se torna passível de esquecimento. Minhas mais sinceras saudades.

À família

Obrigada por me apoiarem e fazerem parte de cada conquista.

Financiamento FAPESP: 2012/16713-3

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À orientadora Dra Daniela Ponce

Agradeço pelo ensinamentos médicos, de vida e pela oportunidade deste trabalho. Exemplo de dedicação, liderança e ética, aliados à paciência.

À Nefrologia Unesp

Dra. Vanessa Santos, Dr. Pasqual, Dr. Cuadrado, Dr. André, Dr. Gustavo, Dr. Rogério, Dra. Vanessa B., Dr. João, Dra Jaqueline, Dr Henrique, Dra Fernanda (in memorian), equipe do Transplante, Diálise peritoneal, hemodiálise, secretaria da diálise e os residentes, os quais nutro imensa admiração e carinho. Obrigada pelo aprendizado e cuidado. Jamais esquecerei dos momentos de alegria mesmo diante de tanta responsabilidade.

Aos companheiros nefrologistas

À Christiane K., pela amizade e parceria. À Simone, Gisele, equipe INDI e IHS por me darem a honra do convívio e conhecimentos diários. Aos Professores da PUC, onde meu amor pela Nefrologia se iniciou.

Aos amigos

Flávio, Maria Fernanda, Regina, Priscila, Laura e Lívia, que desde criança, me mostraram o pleno significado de amizade. Seremos unidos por toda a vida. À Thais A., por sua ajuda e apoio, exemplo de companheirismo e lealdade. À Astrid, por sua simplicidade e harmonia transmitida. Aos amigos de Ribeirão Preto, onde formamos uma verdadeira família enquanto saíamos de casa em busca de um sonho. Às amigas de Sorocaba, que a vida me presenteou durante a residência de clínica médica.

Epígrafe

“ É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta onde não conhecem nem a vitória, nem derrota.

(Theodore Roosevelt)

SUMÁRIO

Parte I: Artigo de revisão “Lesão Renal Aguda em pacientes idosos críticos: uma revisão narrativa sobre incidência, fatores de risco e mortalidade”	9
RESUMO	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 A LRA NO IDOSO	15
2.1 Fatores de risco para a LRA no idoso	15
2.1.1 Fatores de risco relacionados à senilidade renal	16
2.1.2 Fatores de risco associados a comorbidades	17
2.1.3 Fatores de risco associados à intervenção médica	18
2.2 O diagnóstico de LRA no idoso	19
2.3 Evolução em curto e longo prazo do idoso com LRA	19
2.4 Prevenção da LRA no idoso	20
3 CONCLUSÃO	21
4 MÉTODOS	21
5 AGRADECIMENTOS	22
6 REFERÊNCIAS	22
Parte II: Dissertação “O papel do NGAL urinário como predito diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de terapia intensiva”	24
RESUMO	25
ABSTRACT	25
1 INTRODUÇÃO	27
2 OBJETIVOS	31
3 PACIENTES E MÉTODOS	32
3.1 Pacientes	32
4 MÉTODOS	32
4.1 Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo:	32
4.2 Dosagem do NGAL	33
4.3 Definições	33
4.4 Cálculos	36
4.5 Análise estatística:	37
5 RESULTADOS	38
5.1 Análise da população geral:	39
5.2 Pacientes com e sem LRA:	40
5.3 Óbito	43
5.4 NGAL Urinário	45
5.5 NGAL Urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA	45

5.6	NGAL Urinário associado ao desfecho	48
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO 01.....	60
	ANEXO 02.....	64

Parte III: Artigo científico “Acute kidney injury in elderly intensive care patients from Sao Paulo, Brazil: clinical features and outcome”	66
Abstract	68
Introduction:	69
Patients and Methods	69
Statistical analysis.....	71
Results.....	71
Discussion	72
Declarations section.....	75
References.....	76

Parte I: Artigo de revisão “Lesão Renal Aguda em pacientes idosos críticos: uma revisão narrativa sobre incidência, fatores de risco e mortalidade”

LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES IDOSOS CRÍTICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO, E MORTALIDADE

Autores: Laís Gabriela Yokota¹, Beatriz Sampaio², Erica Pires Rocha³, André Balbi⁴, Daniela Ponce⁵

¹Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB UNESP (Av. Prof. Montenegro, distrito de Rubião Junior, s/n 18618970 - Botucatu, SP PABX: (14) 3880-1001). E-mail: laisgyokota@uol.com.br
Tel: (14)98142989

RESUMO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é caracterizada por uma disfunção renal súbita com consequente aumento de produtos nitrogenados, desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, cuja prevalência se mostra mais elevada em populações hospitalizadas (4,9-7,2%), principalmente em unidades de terapia intensiva (UTIs). Apesar de todos os avanços técnicos e terapêuticos ocorridos nas últimas décadas, a mortalidade geral dos pacientes com LRA permanece alta, chegando a 80% nos pacientes em UTIs.

Várias condições predis põem um paciente a evoluir com LRA, dentre elas: idade, sepse, cirurgias e comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HA), diabetes mellitus (DM), cardiopatias, neoplasia e doença renal crônica (DRC). Dentre tais fatores de risco, enfatiza-se a idade, uma vez que, devido a avanços na área da saúde, houve aumento da expectativa de vida, de modo a aumentar a demanda da população idosa por serviços de saúde. Ao mesmo tempo, o idoso apresenta maior predisposição para o desenvolvimento de LRA, seja pela senilidade renal em si ou pela alta prevalência de comorbidades que apresentam e intervenções médicas como o uso de contrastes e medicamentos, as quais também podem desencadear a LRA.

Tendo em vista a relevância do papel social do idoso e a escassez de estudos sobre a LRA em idosos admitidos em UTI, mais estudos são necessários. A presente revisão narrativa propõe analisar e sintetizar conhecimentos fragmentados em artigos publicados, preferencialmente, no período de 10 anos com o intuito de unificar informações e facilitar estudos futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Comorbidades; Fatores de Risco; Idoso; Lesão Renal Aguda; Mortalidade; Unidade de Terapia Intensiva.

1 INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é caracterizada por disfunção súbita da função renal com consequente aumento dos produtos nitrogenados, alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico.^{1,2} A prevalência da LRA se mostra mais elevada nas populações de ambiente hospitalar (4,9 a 7,2%) do que na comunidade (0,4 a 0,9%), sendo especialmente alta em pacientes internados nas UTIs, de modo a atingir até 40% destes.³

Apesar de todos os avanços terapêuticos ocorridos nas últimas décadas, a mortalidade geral dos pacientes com LRA permanece em torno de 50%, podendo chegar a 80% nos pacientes críticos⁴⁻⁶, a depender das condições clínicas, comorbidades e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).^{4,7}

Embora a LRA seja uma síndrome frequente e associada à alta mortalidade, apenas recentemente houve consenso em sua definição: em 2012 foram propostos pelo “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*” os critérios para definição e estadiamento da LRA, que abrangem tanto os critérios preexistentes do *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* quanto os de *RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage)*. Por ele, a LRA é definida como aumento da creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48h ou aumento de 1,5 vezes seu valor basal dentro de 7 dias ou como débito urinário $<0,5\text{ml/kg/h}$ por mais de 6h.⁸

Os critérios de KDIGO, além de definir também classificam a LRA em estádios, como mostrado na TABELA 1:

TABELA 1 – Critérios de Classificação KDIGO para Lesão Renal Aguda

Estadio	Creatinina sérica (CrS)	Débito Urinário (DU)
1	aumento da creatinina basal em 1,5 a 2 vezes dentro de 7 dias	$<0,5\text{ml/kg/h}$ por 6-12h
2	aumento da creatinina basal de 2 a 3 vezes	$<0,5\text{ml/kg/h}$ por $\geq 12\text{h}$
3	$\geq 4\text{mg/dL}$ ou aumento > 3 vezes da creatinina basal ou início de terapia de substituição renal	$<0,3\text{ml/kg/h}$ por $\geq 24\text{h}$ ou anúria por $\geq 12\text{h}$

A LRA pode ser classificada de acordo com sua fisiopatologia. Ela pode ser causada por três mecanismos principais: hipofluxo renal, lesão do parênquima renal e obstrução do sistema excretor, levando, respectivamente, à LRA pré-renal, renal e pós-renal.

A LRA pré-renal, ou "funcional", é definida como azotemia secundária à redução do fluxo plasmático renal e do ritmo de filtração glomerular. É a forma mais comum de LRA (40 a 60% dos casos)⁷ e é reversível quando tratadas suas causas de base, sendo as principais: hipotensão arterial e hipovolemia (decorrentes principalmente de hemorragias, diarreias, queimaduras, insuficiência cardíaca, choque hipovolêmico e sepse).

A LRA renal, também denominada "intrínseca" ou "estrutural", é gerada por disfunção do próprio parênquima renal e tem como principal etiologia a necrose tubular aguda (NTA), podendo esta ser isquêmica e/ou tóxica. A NTA está presente em cerca de 70% dos casos de LRA hospitalares, sendo as nefrites túbulo-intersticiais (10 a 20%) causadas por drogas ou infecções, as glomerulonefrites e a necrose cortical (1 a 10%) outras causas menos frequentes de LRA hospitalar.⁷⁻¹¹ A LRA intrínseca é frequente em UTIs visto que suas causas de base compõem quadros graves como sepse, rabdomiólise, envenenamentos.⁸⁻¹⁴

A LRA pós-renal, também chamada de "obstrutiva", é secundária a obstrução das vias urinárias por cálculos, coágulos, tumores ou fibrose retroperitoneal. É a forma menos frequente de LRA (2 a 4%), podendo aumentar para 10% em pacientes mais idosos.¹⁰⁻²⁰

Garcia TPR et al.⁵ descreveram que nas UTIs a LRA mais prevalente é a pré-renal, representando 84,4% dos casos, seguida por LRA renal (8,1%) e, por fim, LRA pós-renal (6,72%). Já segundo Nunes TF et al.¹⁸ a LRA renal por NTA é responsável por mais de 50% das LRA em pacientes hospitalizados e por mais de 76% dos casos nos pacientes em UTI, sendo nesses pacientes, a sepse a condição mais comumente associada. Por fim, Coca SG et al.²¹ relataram que a LRA renal por NTA é a mais prevalente (40%), seguida pela pré-renal (30%).

Embora não haja um consenso quanto ao tipo de LRA mais prevalente em UTIs, sendo necessária a realização de mais estudos que esclareçam sua epidemiologia, sabe-se que ambas possuem patologia de base semelhante, ou seja, decorrem da diminuição da perfusão renal secundária à hipovolemia ou hipotensão^{3,11-13}, sendo assim chamadas, em conjunto, de LRA isquêmica. Deste modo, a etiologia isquêmica é responsável por mais de 90% de casos de LRA em UTIs.^{14,15}

Vários fatores podem predispor um paciente a evoluir com quadro de LRA. Dentre eles, destacam-se idade, sepse, cirurgias, estadia prolongada em hospital e presença de comorbidades como hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), cardiopatias, doença renal crônica (DRC) e hepatopatias. Bucuvic EM et al.³ identificaram em seu trabalho que 62% dos pacientes com diagnóstico de LRA eram do sexo masculino; 65,2% tinham mais de 60 anos; 61,9% apresentavam DM; 44,4% eram hipertensos e 21,9% apresentavam DRC. Já Garcia TPR et al.⁵ descreveram que 62% dos internados em UTI com LRA eram do sexo masculino; 51,5% tinham mais de 60 anos; 57,7% dos pacientes tinham HA; 27,4% eram cardiopatas e 26,6% tinham DM.

Júnior GBS et al.¹² mostraram em seu trabalho que 62% dos pacientes com LRA em UTI eram homens; 48,4% foram causadas por hipotensão; 40,6% por sepse e 21,9% por drogas nefrotóxicas. Como comorbidades mais comuns associadas à LRA foram encontrados: insuficiência respiratória (28,9%); doenças cardiovasculares (25,8%); HAS (19,5%); DM (9,4%); complicações cirúrgicas (9,4%) e hepatopatias (7,8%).

Santos ER et al.¹⁵ ao avaliar pacientes admitidos em UTI, identificaram como fatores de risco para LRA a idade mais avançada ($56,4 \pm 18,8$ x $46,8 \pm 16,5$ anos, $p=0,0028$); a presença de choque séptico ($19,2\%$ x $6,5\%$, $p<0,05$) e sepse ($17,3\%$ x $3,9\%$, $p=0,012$). Quanto à fisiopatologia, Romão Jr JE et al.¹³ mostraram que 28% dos pacientes hospitalizados em UTI desenvolveram LRA isquêmica; 31% tinham LRA associada à sepse; 35% tiveram causa nefrotóxica e 7,7% apresentaram causa obstrutiva. É relevante, ainda, ressaltar que foi observado que na população mais idosa as causas mais frequentes de LRA foram a nefrotoxicidade e a obstrução do sistema urogenital.

Deste modo, pode-se observar que na literatura há uma convergência quanto aos fatores de risco para a LRA, com ênfase em idosos internados em UTIs, comorbidades como HAS e DM, presença de sepse e cirurgia prévia.

Dentre tais fatores de risco, a idade se destaca como um dos mais importantes, uma vez que, devido a avanços na área da saúde, houve aumento da expectativa de vida. No Brasil, a proporção de pessoas com 60 anos ou mais aumentou de 6,7% em 1990 para 8,1% em 2000; e as projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística sugerem que essa população chegue a 64 milhões de pessoas em 2050, o que corresponderia a 24,6% do total de habitantes.²¹

Nos últimos anos, a média de idade dos pacientes admitidos em UTI também aumentou e aumentará ainda mais com o maior envelhecimento da população. Nos países ocidentais,

indivíduos acima de 65 anos representam 18% da população, correspondendo a 45,5% das admissões hospitalares totais. Em UTIs, cerca de 60% dos leitos são ocupados por indivíduos acima de 65 anos de idade, mostrando que o idoso é o principal usuário dos serviços intensivos de saúde²⁰.

Por fim, o idoso apresenta maior predisposição para o desenvolvimento de LRA, seja pela senilidade renal em si, seja pela alta frequência de comorbidades que apresentam. E por possuir tais comorbidades, o idoso está sujeito a mais intervenções médicas que o restante da população, as quais também podem desencadear a LRA.^{13, 16-22}

Considerando-se a alta incidência da LRA, a escassez de análises que foquem especificamente na população idosa e a relevância do papel social do idoso, é de suma importância o estudo da LRA nessa população.

2 A LRA NO IDOSO

2.1 Fatores de risco para a LRA no idoso

Embora não exista uniformidade quanto à epidemiologia da LRA no idoso devido às variações nos critérios diagnósticos utilizados por diferentes autores e às heterogeneidades populacionais, todos os estudos convergem quanto à alta incidência e mortalidade da LRA em pacientes idosos.

Os fatores de risco que tornam o idoso predisposto a desenvolver LRA podem ser divididos, didaticamente, em três: (1) relacionados à senilidade renal, (2) secundários a comorbidades do idoso e (3) associados a intervenção médica.^{13, 16, 17}, conforme ilustra a figura 01.

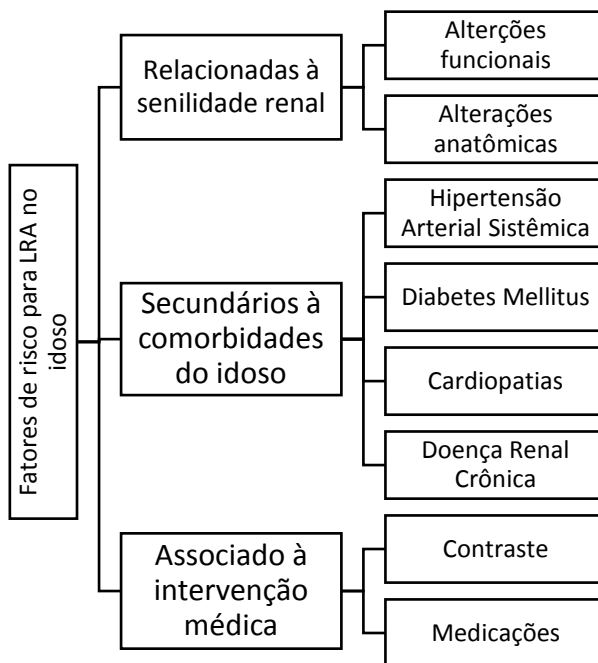


FIGURA 01 – Fatores de risco para lesão renal aguda no paciente idoso

2.1.1 Fatores de risco relacionados à senilidade renal

O rim, assim como o restante do organismo, envelhece. Ele passa a apresentar, dentre outras alterações, glomeruloesclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial e aterosclerose, definindo assim a nefroesclerose senil, que pode ser caracterizada por alterações morfo-anatômicas e funcionais.

Dentre as alterações morfo-anatômicas, pode-se citar a diminuição da massa renal por diminuição do peso, volume e número de glomérulos funcionais (esclerose glomerular)^{16, 17, 21} concomitante a uma hipertrofia compensatória dos glomérulos medulares secundária à injúria por hiperfiltração. Também nota-se uma expansão do mesângio,^{16, 21} fibrose intersticial, diminuição na quantidade, volume e extensão dos túbulos, aterosclerose e hiperplasia fibro-intimal por aumento da lâmina elástica interna, hialinização e estenose de lúmen.^{16, 17, 21, 22}

Como alterações funcionais desencadeadas pela senilidade renal, destaca-se a diminuição da produção de energia pelas mitocôndrias levando à uma diminuição do transporte ativo pelos túbulos e conseqüentemente, uma alteração no processo de reabsorção da glicose e um aumento no teor de proteínas na urina, evidenciando um dano tubular não associado à injúria propriamente dita.¹⁶

Há também um aumento da taxa de apoptose celular, menor quantidade de fatores de crescimento e *downregulation* da transdução celular, diminuindo mais ainda mais número de néfrons funcionais e observando uma lentidão da resposta de regeneração celular diante da injúria renal.^{17, 21}, assim como alteração no mecanismo de conservação do sódio,¹⁶ levando à mudanças na concentração da urina bem como à maior depleção de volume e diluição da urina do idoso, colaborando para um quadro de desidratação^{16, 21}.

Ao mesmo tempo, defeitos na acidificação evidenciados em processo de estresse fisiológico levam à fácil instalação de quadros de acidose metabólico e a diminuição da produção da 1-alfa-hidroxilase renal leva à alterações no metabolismo ósseo mineral.

Tendo, portanto, os processos da senilidade renal esclarecidos, compreende-se a maior dificuldade de adaptação renal frente às possíveis injúrias nesta população.

2.1.2 Fatores de risco associados a comorbidades

Várias comorbidades comuns na população idosa podem predispor o idoso a evoluir com quadro de LRA. Dentre elas, destacam-se a presença de HAS, DM, cardiopatias e DRC.

Atualmente, mais de 50% da população idosa do mundo é composta por hipertensos, sendo que no Brasil as projeções apontam que em 2025 cerca de 16 milhões de pessoas serão idosos e hipertensos.¹⁶ A presença de HAS atua como fator estressor da parede de vasos, lesando-os cronicamente. Deste modo, induz o espessamento e diminuição da elasticidade da camada íntima através da proliferação da lâmina elástica interna, hialinização e estenose do lúmen, assim contribuindo para uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e conseqüente susceptibilidade à LRA pré-renal.^{16, 21}

A HAS, pelo mesmo mecanismo de lesão endotelial, leva à formação de placas ateromatosas que, além de reduzir o aporte sanguíneo renal pela diminuição da luz vascular, danifica os mecanismos da auto-regulação renal e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), o qual pode estar diminuída em 30-50% quando comparadas aos jovens.¹⁶ Para que haja um *feedback* negativo pelo SRAA em resposta à queda da perfusão renal, as artérias devem estar elásticas e em condição adequada para a vasoconstrição (eferente) e vasodilatação (aferente) o que pode não ocorrer em idosos, devido às placas ateromatosas que diminuem a luz arterial e a elasticidade dos vasos, assim dificultando a resposta de vasodilatação e vasoconstrição frente à uma injúria isquêmica e facilitando a instalação de um quadro de LRA pré-renal.

Outra morbidade muito comum na população idosa é o DM. Sua prevalência é de 20-30%¹⁶ estando, portanto, o idoso sob risco de devolver a nefropatia diabética, a qual consiste de alterações glomerulares e na microvasculatures. O componente de lesão microvascular da DM secundária à toxicidade pelo excesso de glicose no sangue leva a microinfartos, diminuindo a quantidade de néfrons e, conseqüentemente, a reserva funcional renal. A hiperglicemia diabética, ao mesmo tempo, induz vias metabólicas secundárias como a glicação não enzimática e a via dos poliois. Os metabólitos da glicação não enzimática causam distúrbios na produção dos componentes da matriz extracelular, levando à oclusão glomerular. Já a via dos poliois apresenta como metabólito o sorbitol que, em grandes quantidades, leva à um estresse hiperosmótico e conseqüente dano celular.²⁴

A DRC também predispõe o idoso à LRA por se tratar de uma síndrome caracterizada pela diminuição de néfrons viáveis, com conseqüente redução da reserva funcional renal. Deste modo, o rim com DRC, embora possa se valer de mecanismos de adaptação, quando acometido por fatores estressores agudos, não consegue manter sua funcionalidade, levando assim à LRA.¹⁷

A neoplasia cada vez mais frequente com o avançar da idade, apresenta-se como um importante fator de risco, seja pela presença de tumores capazes de obstruir as vias urinárias, seja pela necessidade de quimioterápicos para seu tratamento, podendo tornar-se nefrotóxicas. Além da produção aumentada de citocinas inflamatórias.

2.1.3 Fatores de risco associados à intervenção médica

Exatamente por apresentar grande número de comorbidades, a população idosa é um dos principais usuários do sistema de saúde e, com frequência, é submetida à intervenção médica, a qual também pode induzir LRA devido à menor capacidade de excreção de drogas desses pacientes. Dentre as principais causas de LRA iatrogênica pode-se citar o uso de contrastes e medicamentos nefrotóxicos.¹⁶⁻²³

Os idosos são usualmente submetidos à grande quantidade de exames para os quais é necessário o uso de contraste iodado, potencialmente nefrotóxico, por causar além da lesão tubular direta, diminuição da perfusão renal e alteração da hemodinâmica intra-renal. Além disso, os pacientes idosos frequentemente usam medicamentos como anti-inflamatórios e inibidores de enzima conversora de angiotensinogênio (iECA), drogas que podem prejudicar a auto-regulação renal e desencadear NTA¹⁸.

Também é importante enfatizar o cálculo da dosagem correta de medicação e contraste administrado nesses pacientes uma vez que, devido à diminuição de massa corporal, pode ocorrer superdosagem da droga.¹⁷

2.2 O diagnóstico de LRA no idoso

A creatinina sérica (CrS) continua sendo o marcador mais usado para avaliação da função renal, pois é um exame de baixo custo e totalmente eliminada pelos rins. Se a filtração renal está deficiente, os níveis sanguíneos de creatinina aumentam. Porém, a CrS é influenciada por fatores como massa muscular, hipercatabolismo, drogas, sexo e idade. Conforme se envelhece, perde-se massa muscular e por isso a CrS basal do idoso pode ser mais baixa que o normal de modo a mascarar um aumento patológico decorrente de lesão renal e assim levar ao subdiagnóstico ou diagnóstico tardio. Da mesma forma, a baixa ingestão de proteína por idosos também influencia na produção de creatinina, levando à CrS basal mais baixa.^{16, 17, 22}

Dessa forma, sabe-se que a elevação da CrS utilizada como biomarcador para LRA é tardia, buscando-se biomarcadores de lesão mais precoce, como a cistatina C, o *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *Kidney Injury Molecule* (KIM-1) e a Interleucina (IL) – 18.²¹⁻²⁵

Vários estudos validaram os biomarcadores cistatina C, IL-18 e NGAL como preditor diagnóstico precoce de LRA na insuficiência cardíaca (ICC), no pós-operatório de cirurgia cardíaca tanto na população adulta como na pediátrica e em UTIs na sepse, porém nenhum realizado especificamente na população idosa.²²⁻²⁴

2.3 Evolução em curto e longo prazo do idoso com LRA

Embora os índices de mortalidade em curto prazo identificados por diferentes pesquisadores variem, todos eles concordam que a mortalidade do idoso com LRA é elevada, podendo ser superior àquela das demais faixas etárias. A maioria dos estudos realizados com idosos em UTI portadores de LRA indica taxas de mortalidade ao redor de 60%^{3,5} podendo chegar até 76,2%, como descrito por Mataloun SE et al.¹¹. Romão Jr JE et al.¹³ identificaram em seu estudo uma taxa de mortalidade de 53,1%, semelhante à Acuna K et al.²⁶ que relatam mortalidade de 50%.

Seu prognóstico ainda permanece sombrio devido ao alto grau de gravidade dos pacientes, variando conforme presença ou não de oligúria, sepse e falência de múltiplos órgãos.⁵ Nota-se um aumento da sobrevivência desses pacientes com o passar dos anos, ao mesmo tempo que também percebe-se um aumento da complexidade e gravidade das doenças que os acometem.²¹ Muitos estudos advogam que a idade do paciente, nesses casos não é fator determinante para a evolução e tomada de decisões terapêuticas, mas sim a presença de fatores associados como a gravidade da lesão, presença de comorbidades e estado funcional.^{20, 27}

Existem poucos estudos que avaliaram o seguimento em longo prazo após episódio de LRA em idosos.⁵ Coca SG et al.²¹ relatam que a LRA é fator de risco independente para a mortalidade em longo prazo em idosos, sendo que 28% dos pacientes com mais 65 anos não recuperaram a função renal após a LRA, evoluindo para DRC, por não disporem de mecanismos compensatórios e de regeneração adequados. Acuna K et al.²⁶ relatam que 18,9% dos pacientes idosos com LRA evoluíram para tratamento dialítico crônico, sendo a mortalidade desta população em 1 ano de 66,7%.

2.4 Prevenção da LRA no idoso

A alta taxa de mortalidade e inexistência de tratamento específico reforça a necessidade de prevenção eficiente da LRA no idoso. Dentre as principais estratégias utilizadas, pode-se citar: monitorização clínica cuidadosa, controle do balanço hidroeletrólítico e correção de fatores como hipovolemia e hipotensão. Ao se realizar procedimentos invasivos, orienta-se manter a pressão arterial média acima de 80 mm Hg, hematócrito acima de 30%, oxigenação adequada, restauração volêmica vascular e não utilização de diuréticos de alça.⁵

Para prevenir a LRA nefrotóxica medicamentosa, drogas como diuréticos, AINEs, IECA, e outros vasodilatadores devem ser usados com cautela. Aconselha-se a individualização do tratamento com o uso de doses conforme a TFG calculada pela fórmula "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) ou CKD-EPI. Ambas levam em consideração idade, etnia e sexo, além da creatinina basal, e apresentam a vantagem de não exigir o conhecimento do peso ou da altura do indivíduo, dado muitas vezes não acessível. Ambos os cálculos, porém, podem superestimar os resultados nos idosos.²¹

Para a realização de exames de imagem, recomenda-se não utilizar o contraste ou, se houver necessidade, utilizar o isosmótico ou o não iônico de baixa osmolaridade em pequena quantidade. Caso não haja contraindicações, pode-se realizar expansão volêmica com solução

salina ou bicarbonato de sódio antes e após a realização do exame. O uso de acetilcisteína, 1 dia antes e 1 dia após o exame também é indicado.¹⁸

Embora haja várias formas de se prevenir a LRA, a detecção precoce da falha renal e a maior atenção dos profissionais da saúde para o reconhecimento da vulnerabilidade do idoso para a LRA ainda são as melhores opções para diminuir as complicações dessa síndrome e, conseqüentemente, sua mortalidade.

3 CONCLUSÃO

Apesar de não existirem uniformidade quanto a epidemiologia da LRA no idoso, todos os estudos são concordantes quanto à sua elevada incidência e mortalidade. Os fatores de risco que tornam o idoso predisposto a desenvolver LRA são relacionados à senilidade renal, às comorbidades e às intervenções médicas. O reconhecimento da vulnerabilidade do idoso para a LRA e o diagnóstico precoce desta síndrome são as melhores opções para diminuir sua elevada prevalência bem como suas complicações e, conseqüentemente, sua mortalidade.

4 MÉTODOS

O presente artigo de revisão foi elaborado a partir da seguinte questão norteadora: avaliar incidência, fatores de risco e mortalidade da LRA em pacientes idosos em unidade de terapia intensiva. Foram levantados os estudos publicados utilizando os seguintes critérios de inclusão: constar no *database* de acesso online (Lilacs, Scielo e Pubmed,), ter sido publicado a partir do ano 2000 e estar escrito em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Os descritores utilizados para o levantamento foram: "lesão renal aguda", "idoso" e "unidade de terapia intensiva". Foram descartados todos os artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão citados. Posteriormente, realizou-se a síntese de todo o conhecimento adquirido através da leitura.

5 AGRADECIMENTOS

Reconhecemos e agradecemos às seguintes instituições pela sua contribuição para este estudo: FAPESP (Fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo) e FMB - UNESP (Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade de São Paulo).

6 REFERÊNCIAS

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-6.
2. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8): 2178-87.
3. Bucuvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(2):158-63.
4. Ponce D, Nga HS, Paes A, Medeiros P, Balbi AL. The role of urinary ngal as diagnosis and prognosis predictor of acute kidney injury associated with sepsis in patients admitted to the emergency room. *BioMed Res Int.* 2015;2015:413751.
5. Garcia TPR, Romero MP, Poletti NAA, Cesarino CB, Ribeiro RCHM. Principais motivos de internação do paciente com insuficiência renal aguda na unidade de terapia intensiva. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(3):146-50.
6. Ponce D, Pietro C, Zorzenon F, Santos NY, Teixeira A, Balbi AL. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre incidência, fatores de risco e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(3): 321-6.
7. Medeiros P, Ponce D, Balbi AL. Fatores e risco para lesão renal aguda e mortalidade em pacientes sépticos admitidos na ala de emergência clínica de hospital universitário [projeto de iniciação científica]. Botucatu: Unesp; 2014.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
9. Ponce D, Balbi AL. Emergências clínicas: lesão renal aguda. Botucatu: Ed. Unesp; 2014.
10. Costa JAC, Vieira Neto OM, Moysés Neto M. Acute renal failure. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2003;36:307-24.
11. Mataloun SE, Machado FR, Senna APR, Guimarães HP, Amaral JLG. Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to and intensive care unit. *Rev Braz Med Biol Res.* 2006;39(10):1339-47.
12. Silva Junior GB, Daher EF, Mota RMS, Menezes FA. Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. *São Paulo Med J.* 2006;12(5):257-63.

13. Romao Junior JE, Haiashi ARM, Vidonho Junior AF, Abensur H, Quintaes PSL, Araújo MRT, Noronha IL, et al. Causas e prognóstico da insuficiência renal aguda hospitalar em pacientes idosos. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(3): 212-7.
14. Nga HS. O papel do ngal urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes admitidos na emergência clínica [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu; 2014.
15. Santos ER, Matos JD. Perfil epidemiológico dos pacientes com injúria renal aguda em uma unidade de terapia intensiva. *ACM Arq Catarin Med.* 2008;37(4):7-11.
16. Abreu PF, Sesso RCC, Ramos LR. Aspectos renais no idoso. *J Bras Nefrol.* 1998;20(2):158-65.
17. Cronopoulos A, Rosner MH, Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010;36:1454-64.
18. Nunes TF, Brunetta DM, Leal CM, Pisi PCB, Roriz-Filho JS. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2010;43(3):272-82.
19. Kusumota L, Rodrigues RAP, Marques S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2004;12(3):525-32.
20. Feijó CAR, Bezerra ISAM, Peixoto JAA, Meneses FA. Morbimortalidade do idoso internado na unidade de terapia intensiva de hospital universitário de Fortaleza. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(3):263-7.
21. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):122-31.
22. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani 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(5):1175-85.
23. Martensson 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.* 2012;36:1333-40.
24. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:28-38.
25. Acuna K, Costa E, Grover A, Camelo A, Santos Junior R. Características clínico-epidemiológicas de adultos e idosos atendidos em unidade de terapia intensiva pública da Amazônia (Rio Branco, Acre). *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(3):304-9.
26. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Parte II: Dissertação “O papel do NGAL urinário como predito diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de terapia intensiva”

RESUMO

Introdução: O idoso se apresenta como principal grupo etário acometido pela lesão renal aguda (LRA) por possuir diversos fatores de risco para o seu desenvolvimento como a nefroesclerose senil, a presença de comorbidades, o uso de medicamentos nefrotóxicos e a susceptibilidade à sepse. Além disso, conforme se envelhece, perde-se massa muscular e por isso a creatinina plasmática basal do idoso pode ser mais baixa que o normal de modo a mascarar o aumento patológico decorrente de lesão renal e assim levar ao subdiagnóstico ou diagnóstico tardio, o que justifica a busca por biomarcadores de lesão mais precoce, como o NGAL. Não há estudos que avaliaram a LRA em pacientes sépticos e idosos admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI). **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo principal avaliar a eficácia do NGAL urinário (u) como predito diagnóstico e prognóstico da LRA associada à sepse em pacientes idosos em UTI. **Pacientes e métodos:** Foram estudados de modo prospectivos pacientes idosos admitidos com sepse ou que evoluíram com sepse em três UTIs do HC-FMB (UNESP) durante o período de 01 de outubro de 2014 a 20 de novembro de 2015. A avaliação de função renal foi realizada diariamente por meio da dosagem da creatinina sérica e verificação de débito urinário. A dosagem do NGALu foi realizada nas primeiras 48h do diagnóstico de sepse (amostra 1) e entre 48 e 96h (amostra 2). Os resultados foram apresentados utilizando estatística descritiva e área sob a curva ROC para determinar a capacidade do NGALu discriminar o diagnóstico e prognóstico da LRA. Todos os resultados dos testes de hipótese foram discutidos no nível de 5% de significância ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram incluídos 75 pacientes idosos sépticos, sendo que 47 (62,7%) desenvolveram LRA. Na regressão logística foram identificados como fatores associados à LRA a presença de DRC (OR= 0,051, IC=0,017-0,601, $p=0,045$), menor PAM à admissão (OR=0,816, IC=0,130– 0,472; $p=0,047$) e maior NGALur1 (OR= 2,002, IC=1,205-3,325, $p=0,007$). O NGAL u apresentou-se como excelente preditor diagnóstico de LRA, com área sob a curva $>0,95$, e sensibilidade e especificidade superiores a 0,89, antecipando o diagnóstico de LRA em $2,1 \pm 0,3$ dias. Os fatores associados ao óbito na regressão logística foram a presença de LRA (OR= 2,14, IC= 1,421–3,982, $p=0,04$), a doença pulmonar obstrutiva crônica (OR=9,376, IC=1,790 – 49,1, $p= 0,008$) e o uso de droga vasoativa (OR= 2,066, IC=0,987 – 1,021, $p=0,04$). A acurácia do NGALu1 e 2 como preditor de óbito foi intermediária, com área sob a curva de 0,61 e 0,62; sensibilidade entre 0,65 e 0,77 e especificidade inferior a 0,6. **Conclusão:** O NGAL u mostrou-se excelente preditor de LRA em pacientes idosos sépticos em UTI, podendo antecipar o diagnóstico de LRA em 2,1 dias.

ABSTRACT

Background: The elderly is the main age group affected by acute kidney injury (AKI). There are several risk factors for its development as renal structural and functional degeneration, comorbidities, use of nephrotoxic drugs and susceptibility to sepsis. Besides that, in the process of ageing there is loss of muscular mass and therefore, the basal plasmatic creatinine levels of the elderly can be lower than the normal values, masking an increase in kidney injury pathologies, leading to delayed or late diagnosis, justifying the search for biomarkers of early injury biomarkers, such as NGAL. There are no studies that assessed AKI in elderly septic patients admitted to Intensive Care Units (ICUs). **Objective:** This study aimed to evaluate the efficacy of urinary NGAL (u) as predictor of diagnosis and prognosis in elderly septic patients admitted to ICUs. **Patients and Methods:** We prospectively studied elderly patients with sepsis admitted to ICUs from October 2014 to November 2015. Assessment of renal function was performed daily by serum creatinine and urine output. The dosage of NGALu was performed within the first 48 hours of the diagnosis of sepsis (NGAL 1) and between 48 and 96 hours (NGAL 2). The results were presented using descriptive statistics and area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) by comparing AKI patients with all non-AKI patients and by comparing survivor patients with those nonsurvivor patients. In all tests, differences were considered significant at 5%. **Results:** Seventy-five septic elderly patients were included, 47 (62.7%) developed AKI. In logistic regression were identified as factors associated with AKI the presence of chronic kidney injury (OR = 0.051, CI = 0.017 to 0.601, $p = 0.045$), lower mean blood pressure at admission (OR = 0.816, CI = 0.130- 0.472; $p = 0.047$) and higher NGALur1 (OR = 2.002, CI = 1.205 to 3.325, $p = 0.007$). The NGAL u was excellent predictor of AKI diagnosis (AUC-ROC > 0.95, and sensitivity and specificity greater than 0.89), anticipating the AKI diagnosis in 2.1 ± 0.3 days. Factors associated with mortality in the logistic regression were the presence of AKI (OR = 2.14, CI = 1.421 to 3.982, $p = 0.04$), chronic obstructive pulmonary disease (OR = 9.376, CI = 1.790 to 49.1, $p = 0.008$) and vasoactive drugs (OR = 2.066, CI = 0.987 to 1.021, $p = 0.04$). The accuracy of NGALu1 and 2 as predictors of death was intermediate, with AUC-ROC of 0.61 and 0.62; sensitivity between 0.65 and 0.77 and a specificity lower than 0.6. **Conclusion:** The uNGAL was excellent predictor of AKI in septic elderly patients in ICUs and can anticipate the diagnosis of AKI in 2.1 days.

1 INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é definida como redução abrupta da taxa de filtração glomerular (TGF), que se mantém por períodos variáveis e resulta no aumento das escórias nitrogenadas (uréia e creatinina plasmáticas) e na inabilidade dos rins em executar suas funções básicas de excreção e manutenção da homeostase hidroeletrólítica.^{1,2}

A LRA é uma síndrome de caráter emergencial, complexa e heterogênea, cuja incidência mundial tem aumentado progressivamente nos últimos anos, acometendo de 4,9 a 7,2% dos pacientes hospitalizados podendo chegar a até 40% em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs).^{3,4} Na UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HCFMB), estudo realizado em 2011 mostrou que a LRA esteve presente em 25,5% dos pacientes.

Estudos mostram que a LRA é fator de risco independente de morte. Em UTIs a taxa de mortalidade pode chegar a 70%⁵, sendo fundamental a identificação de seus fatores de risco, o diagnóstico e tratamento precoces, além do conhecimento do prognóstico para diminuir a morbi-mortalidade dos pacientes acometidos.

Vários fatores podem predispor um paciente a evoluir com LRA, entre eles a idade avançada, a presença de sepse e de comorbidades como doença renal crônica (DRC), diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA), o uso de drogas como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINH) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).⁵

A idade dos pacientes se destaca como importante fator de risco associado à LRA. O idoso se apresenta, segundo a maioria dos estudos, como principal grupo etário acometido pela LRA, pois ele possui uma predisposição natural para isso. Conforme se envelhece, perde-se massa muscular e por isso a creatinina plasmática basal do idoso pode ser mais baixa que o normal de modo a mascarar um aumento patológico decorrente de lesão renal e assim levar ao subdiagnóstico ou diagnóstico tardio⁶.

Além de uma creatinina sérica basal mais baixa, o idoso apresenta também uma TGF menor. A TGF diminui de acordo com a idade, de modo que um idoso apresenta uma TGF menor quando comparado a um paciente jovem⁶. O rim, assim como o restante do organismo, envelhece e, nesse processo, atrofia e deixa de exercer suas funções básicas. Ele passa a apresentar glomerulosclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial e aterosclerose, definindo assim a nefrosclerose senil. Por fim, um menor desempenho do processo de filtração desencadeado pela nefrosclerose senil pode facilitar a instalação de um quadro de LRA.

Outro fator que torna os idosos um grupo de risco para LRA é o fato deles usualmente serem submetidos à grande quantidade de exames para os quais é necessário o uso de contraste nefrotóxico. Além disso, eles fazem uso de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINH) e inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) para tratar comorbidades comuns nesta faixa etária, como artrose, HAS e DM. Essas drogas podem prejudicar a auto-regulação renal e induzir toxicidade renal, desencadeando Necrose Tubular aguda (NTA).⁶

Por ser um grupo de risco, uma vez que apresentam alta prevalência de comorbidades como HAS, DM e cardiopatias, os idosos são, com frequência, admitidos em UTI. A média de idade dos pacientes de UTI vem aumentando nos últimos anos e aumentará ainda mais com o envelhecimento da população geral. Vários estudos demonstraram a relevância dos cuidados da medicina intensiva para a sobrevivência de pacientes geriátricos. Em UTIs, cerca de 60% dos leitos são ocupados por indivíduos acima de 65 anos de idade, demonstrando o quão relevante é o estudo do idoso, visto que ele é e, será ainda mais no futuro, o principal usuário dos serviços de saúde.

Outro fator de risco que se destaca, é a sepse. Esta é uma séria condição clínica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica somada a um foco infeccioso identificado, que pode apresentar graves consequências, como a disfunção de múltiplos órgãos.¹⁰ A LRA ocorre em aproximadamente 19% dos pacientes com sepse moderada, 23% com sepse severa e 51% com choque séptico quando hemoculturas positivas. A combinação de sepse e LRA é associada com 70% de mortalidade, constituindo um importante problema de saúde pública.⁵

O Estudo Brasileiro de Epidemiologia da Sepse (BASES) realizado por Silva e Cols acompanhou 1383 pacientes admitidos em cinco UTIs localizadas em duas diferentes regiões do Brasil e mostrou incidência de sepse, sepse severa e choque séptico de 61,4; 35,6 e 30 episódios por 1000 pacientes-dia, respectivamente. A mortalidade destes pacientes foi progressivamente maior para sepse, sepse severa e choque séptico (34,7%, 47,3% e 52,2% respectivamente).¹¹

A fisiopatologia da LRA associada à sepse é multifatorial e composta por alteração na hemodinâmica renal, num primeiro momento causado por hipovolemia e, posteriormente, por aumento da permeabilidade vascular com aumento de líquidos nos tecidos intersticiais e hipotensão resultante de vasoplegia. Além disso, pode haver congestão venosa renal que resulta em diminuição da ultrafiltração. Há ainda outros inúmeros mecanismos envolvidos nesta

fisiopatologia, como alterações da microvasculatura endotelial levando à hipóxia renal e, atualmente com grande consideração, o papel da inflamação. Há excesso de liberação de citocinas inflamatórias, sendo o TNF- α , por exemplo, uma das citocinas que pode causar lesão direta nas células tubulares. Essa complexa síndrome, ainda envolve ativação de vias pró e anti-inflamatórias, desregulação imunológica, ativação endotelial e consumo dos fatores de coagulação, levando à disfunção múltipla de órgãos.^{12,13}

Apesar de todos os conhecimentos a respeito da etiopatogenia e tratamento da LRA e da sepse, a mortalidade destes pacientes permanece elevada, mostrando a necessidade de medidas de prevenção, que impeçam ou amenizem a ocorrência de lesão ou falência renal nos pacientes com infecções graves. Faltam, no entanto, estudos brasileiros que mostrem a incidência da LRA associada à sepse nos pacientes internados, identifiquem os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA nos pacientes sépticos e determinem marcadores mais precoces do diagnóstico e prognóstico da lesão renal.^{14,15}

A despeito de ser frequente e apresentar prognóstico desfavorável, a definição da LRA tem origem recente, a partir de consensos baseados nos aumentos dos valores da creatinina sérica e na queda do débito urinário. Em 2004 foi proposto o sistema classificatório denominado RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage*)⁷ e em 2007 o AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)⁸. Em 2012 o KDIGO (*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*)⁹ definiu LRA usando estes 2 sistemas classificatórios: aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dl em 48 hs, aumento da creatinina sérica maior ou igual a 1,5 xx do valor basal em 7 dias ou queda da diurese menor que 0,5 ml/kg/h por 6 horas.

Assim, a creatinina sérica continua sendo o marcador mais usado para avaliação da função renal, pois é um exame de baixo custo e totalmente eliminada pelos rins. Se a filtração renal está deficiente, os níveis sanguíneos de creatinina aumentam. Porém além de receber influências de fatores como massa muscular, hipercatabolismo, drogas, sexo e idade, em muitos casos de disfunção renal severa, o nível de remoção de creatinina estará "superestimado" porque a secreção ativa da creatinina irá contribuir para uma grande fração da creatinina total que é removida, o que poderá representar um atraso no diagnóstico. Mais importante que níveis absolutos de creatinina é a evolução dos seus níveis séricos ao longo do tempo. Um nível crescente indica dano renal, enquanto um nível decrescente indica melhoria das funções dos rins. Por outro lado, sabe-se que a elevação da creatinina utilizada como um biomarcador para LRA é tardia, buscando-se biomarcadores de lesão mais precoce, como o NGAL.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), é um biomarcador sérico e urinário promissor de detecção precoce de LRA. O NGAL é uma proteína composta de lipocaína covalentemente ligada à gelatinase de neutrófilos e expresso em baixas concentrações em rim normal (produzido pelos túbulos distais), traquéia, estômago e cólon, sendo liberado após ativação de neutrófilos. Em circunstâncias normais, o filtrado NGAL é completamente absorvido no túbulo contorcido proximal (TCP) e portanto, deve haver mínima ou nenhuma quantidade de NGAL na urina. Se houver danos no TCP, o NGAL não é absorvido e explica o aumento nos níveis na urina. Outra evidência sugere que a produção de NGAL pode surgir a partir do néfron distal lesado. Isso poderia explicar o aumento persistente de NGAL urinário (uNGAL) em pacientes com lesão permanente. É importante atentar que a dosagem do uNGAL pode estar elevado em pacientes com infecção do trato urinário.^{17,18}

Há vários estudos sobre o desempenho do NGAL como preditor diagnóstico e prognóstico de LRA na insuficiência cardíaca (ICC), no pós-operatório de cirurgia cardíaca tanto na população adulta como na pediátrica, em UTI se na sepse.^{17,18,19}

Hirsch e col, em estudo com 91 crianças (0-18 anos) com doença cardíaca congênita submetidas à angiografia cardíaca eletiva avaliaram o NGAL como preditor de nefropatia induzida por contraste (NIC), a qual ocorreu em 11 crianças (12%), com detecção do aumento da Cr apenas 6-24h após administração do contraste, enquanto elevação dos níveis de uNGAL e NGAL plasmático (pNGAL) foram observados após 2h do procedimento. À análise multivariada, as concentrações de uNGAL ($p < 0.0001$) e pNGAL ($p < 0.0001$) 2 horas após procedimento foram considerados preditores independentes e precoces de NIC.²⁰

Devarajan P. e col.²¹ relataram o primeiro estudo de uNGAL na sala de emergência clínica (SEC). Foi realizado um estudo prospectivo com 635 pacientes distribuídos em quatro grupos diferentes a depender do diagnóstico obtido (1-LRA Intrínseca, 2- Pré-Renal, 3- Doença Renal Crônica (DRC) e 4- Função renal normal). O valor inicial do NGAL foi um preditor excelente de LRA intrínseca, com área sobre a curva de 0,95; sensibilidade de 99% e especificidade de quase 100%. Além de preditor diagnóstico, o NGALu elevado foi altamente preditivo de desfechos clínicos adversos, incluindo a necessidade da avaliação da nefrologia, diálise e internação em UTI.

Bagshaw e col²² ao estudarem níveis de NGAL em 83 pacientes com LRA associadas ou não à sepse, observaram maiores níveis de uNGAL na população séptica com LRA. Esta relação não foi observada com NGAL sérico.

Poucos são os estudos sobre o NGAL como preditor de LRA em UTI e, a maior parte deles não excluiu do estudo, pacientes com doença renal crônica ou aguda prévia, levando à incerteza sobre o momento e o tipo de insulto renal.

Matsa e cols²³, analisaram a capacidade preditiva de ambos pNGAL e uNGAL em população sem doença renal pré-existente e admitida em UTI adulto clínica e cirúrgica. Foram selecionados 194 pacientes e medidos os níveis pNGAL e uNGAL à admissão e a cada 24, 48 e 72 horas. Destes, 30,4% desenvolveram LRA, sendo 71,2% nas primeiras 24 hs. As concentrações pNGAL e uNGAL, tanto no momento da admissão na UTI como durante todo o seguimento, eram significativamente maiores nos pacientes que desenvolveram LRA quando comparado aos que não apresentaram LRA. O pNGAL aumentou gradualmente com o tempo, enquanto que o uNGAL atingiu um *plateau* nos pacientes com LRA. O estudo mostrou que ambos, pNGAL e uNGAL, dosados à admissão foram preditores da LRA em 72 horas após a internação na UTI (área sob a curva: 0,766 e 0,791 respectivamente). O estudo não encontrou associações com a mortalidade.

Também Martesson e cols²⁴ ao avaliarem 45 pacientes com sepse admitidos em UTI, dos quais 18 (40%) evoluíram com LRA, observaram que o pNGAL não foi preditor específico de LRA associada à sepse, pois valor elevado foi encontrado na grande maioria dos pacientes sépticos (90%), independente da presença de LRA (área sob a curva 0,67). Já o uNGAL urinário foi bom preditor de LRA associada à sepse (área sob a curva de 0.86), pois valores do uNGAL encontraram-se dentro da normalidade para a maioria dos pacientes com sepse e sem LRA e aumentados nos pacientes com LRA.

Muitos estudos têm validado o NGAL como preditor específico, sensível e precoce de LRA após cirurgia cardíaca, administração de contraste e em UTI, porém nenhum estudo ainda foi realizado sobre essa associação no paciente idoso com sepse admitido em UTI. Como a própria sepse ativa e aumenta a liberação de NGAL pelos neutrófilos, questiona-se se ela pode prejudicar as propriedades preditivas do NGAL como um biomarcador da LRA.

Desta forma, o propósito deste estudo foi avaliar o papel do uNGAL como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA associada à sepse em pacientes idosos admitidos em UTI.

2 OBJETIVOS

Ao serem estudados pacientes idosos admitidos nas três UTIs do HC-FMB com sepse ou que adquiram sepse durante a internação, este trabalho teve como objetivos:

- Avaliar a incidência e identificar os fatores de risco para a LRA associada à sepse nos pacientes idosos
- Comparar a evolução de pacientes idosos e sépticos que desenvolveram LRA com os que não desenvolveram LRA e identificar fatores de risco para o óbito.
- Avaliar a eficácia do uNGAL como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA associada à sepse

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes idosos admitidos com sepse ou que adquiriram sepse em três UTIs do HC-FMB (UNESP) durante o período de 01 de outubro de 2014 a 20 de novembro de 2015 de modo diário e ininterrupto.

Foram acompanhadas as seguintes UTIs do HC-FMB: UTI Central, UTI do Pronto Socorro (PS) e Unidade Coronariana (UCO), que possuem, respectivamente, 15, 10 e 8 leitos, totalizando 33.

Foram excluídos do presente projeto os pacientes que não se enquadraram na definição de idoso segundo a Lei n.º 10.741, de 1º de outubro de 2003 bem como pacientes com DRC avançada (Cl Cr < 30 ml/min), transplantados renais, LRA pré-existente à admissão nas UTIs e pacientes com diagnóstico de sepse há mais de 48 h.

Esse projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local em 16/03/2015 (número do Parecer 986.477 e CAE 41673315.4.0000.5411).

4 MÉTODOS

4.1 Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo:

Os dados foram obtidos, sempre pelo mesmo observador, por meio de consulta ao paciente e ao seu prontuário médico, desde sua admissão nas UTIs até o seu desfecho (alta ou óbito).

A partir das informações clínicas e laboratoriais obtidas junto ao registro de atendimento durante a internação, foi elaborado um protocolo (anexo 1), que consta de:

- dados de identificação dos pacientes: sexo, idade, peso, comorbidades, foco infeccioso, sinais vitais, presença de diurese, escore prognóstico geral (SOFA) e nos casos de LRA o escore prognóstico específico para LRA por NTA (ATN-ISS)
- avaliação de função renal
 - dosagem da creatinina sérica e verificação de débito urinário realizados diariamente pela até o desfecho
 - dosagem do uNGAL realizada nos seguintes momentos: nas primeiras 48 horas e entre 48-96 horas da admissão dos pacientes sépticos ou do diagnóstico da sepse na UTI.
 - necessidade de diálise (indicação e tipo)
 - recuperação da função renal: total, parcial e ausente
- Desfecho do paciente: Alta ou óbito

4.2 Dosagem do NGAL

O NGALu foi dosado utilizando kit de *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) pelo próprio fornecedor do kit no Brasil. Após a coleta de urina, as amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por 5 minutos e armazenadas a -80°.

Este protocolo foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e sua aplicação iniciada somente após sua aprovação, realizada dia 16/03/2015 com número de protocolo 41673315.4.0000

4.3 Definições:

Todas as definições das variáveis estudadas foram estabelecidas antes do início do estudo e uniformemente aplicadas.

- **Idoso**: pessoas com idade igual ou superior a sessenta anos, segundo a Lei n.o 10.741, de 1.o de outubro de 2003 decretada pelo Congresso Nacional e Sancionada pelo Presidente da República Federativa do Brasil²⁵

Sepse: disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta imune exacerbada ou infecção

Critérios clínicos: suspeita ou certeza de infecção e um aumento agudo de ≥ 2 pontos no SOFA em resposta a uma infecção (representando disfunção orgânica).

Suspeita/Documentação de Infecção + 2 ou 3 no qSOFA
--

- Variáveis do quick SOFA

1- FR ≥ 22 ipm

2- Alteração do nível de consciência

3- PAS ≤ 10 mmHg

Choque séptico: sepse acompanhada de profundas anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas capazes de aumentar a mortalidade substancialmente

Critérios clínicos: sepse + necessidade de vasopressor para elevar a pressão arterial média acima de 65 mmHg e lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) após reanimação volêmica adequada

Sepse + Necessidade de vasopressores para manter PAM $>$ 65
--

• **Distúrbio de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS)²⁷:** falência ou insuficiência de três ou mais dos órgãos ou sistemas (pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, neurológico, gastrointestinal, coagulação), onde:

- insuficiência pulmonar: PaO₂/FiO₂ entre 250 a 300

- falência pulmonar: PaO₂/FiO₂ menor que 250

- insuficiência renal: LRA sem necessidade de diálise
 - falência renal: LRA com necessidade de diálise
 - insuficiência hepática: bilirrubinas totais entre 2,0 e 5,0 mg/dl e/ou enzimas hepáticas menores que 3 vezes os valores normais
 - falência hepática: bilirrubinas totais maiores que 5,0 mg/dl e/ou enzimas hepáticas maiores que 3 vezes os valores normais
 - insuficiência hematológica: diminuição dos trombócitos maior ou igual a 25% e/ou alteração do coagulograma com ou sem sangramento
 - falência hematológica: diátese hemorrágica e/ou necessidade de transfusão sanguínea maciça de 5 concentrados de derivados sanguíneos por hora e/ou mais que 10 transfusões de derivados sanguíneos em 24 horas
 - insuficiência cardiovascular: necessidade reposição volêmico 50% maior que a necessária normalmente e/ou necessidade de dopamina em dose maior que 5 mcg/Kg/min ou dobutamina em dose menor que 10 mcg/Kg/min
 - falência cardiovascular: necessidade de dobutamina em dose maior que 10 mcg/Kg/min, vasopressina, drogas vaso-ativas ou bomba de balão intra-aórtico
 - insuficiência gastrointestinal: íleo adinâmico por tempo maior que 7 dias ou sangramento requerendo transfusão de ao menos 6 concentrados de derivados sanguíneos em 24 horas;
 - falência gastrointestinal: sangramento maciço com necessidade mais de 6 concentrados de derivados sanguíneos em 24 horas;
 - insuficiência do sistema nervoso central: escala de coma de Glasgow entre 9 e 11;
 - falência do sistema nervoso central: escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8;
- LRA : Baseado nos critérios do KDIGO:
 - Aumento da creatinina sérica > 0.3 mg/dl dentro de 48 horas; ou
 - Aumento da creatinina sérica > 1.5 vezes da linha de base, que é conhecido ou que se presume dentro dos sete dias anteriores; ou

– Volume de urina < 0.5 ml / kg / h durante pelo menos 6 horas

- Recuperação da função renal: avaliada pela relação da FG da alta com a FG de referência (FG alta/FG referência) e classificada como completa se >0,9; parcial se <0,9 e >0,5 e ausente se <0,5.ref.39

4.4 Cálculos

- ATN-ISS: escore de gravidade específico para pacientes com IRA, onde são dados pesos diferentes para as seguintes variáveis: idade, sexo, nefrotoxicidade, oligúria, hipotensão, coma, consciência e necessidade ventilação mecânica. Quanto maior o valor obtido, maior será o risco de morte do paciente em questão. Este valor é obtido através da seguinte equação:

$$\text{ATN-ISS} = (0,032 \times \text{idade}) - (0,086 \times \text{sexo}) - (0,109 \times \text{nefrotoxicidade}) + (0,109 \times \text{oligúria}) + (0,116 \times \text{hipotensão}) + (0,122 \times \text{icterícia}) + (0,150 \times \text{coma}) - (0,154 \times \text{consciência}) + (0,182 \times \text{respiração assistida}) + 021.$$

Onde:

- idade: contada em décadas (ex: paciente de 74 anos tem 8 décadas de vida);
- sexo: contabilizado um ponto para masculino e nenhum ponto para feminino;
- nefrotoxicidade: contabilizado um ponto para presença de nefrotoxicidade como causa primária da NTA e nenhum ponto para NTA isquêmica ou mista;
- oligúria: contabilizado um ponto para pacientes com débito urinário menor que 400ml em 24 horas e nenhum ponto para ausência desta característica;
- hipotensão: contabilizado um ponto para paciente com pressão sistólica menor que 100mmHg por mais de 10 horas, independentemente do uso de drogas vasoativas, e nenhum ponto para pacientes sem estas características;
- icterícia: contabilizado um ponto para bilirrubina total maior que 2,0 mg/dl e nenhum ponto para bilirrubina total normal;
- coma: contabilizado um ponto para paciente orientado e responsivo a estímulos verbais e nenhum ponto para paciente não responsivo ou sob sedação;

- respiração assistida: contabilizado um ponto para pacientes em ventilação mecânica e nenhum ponto *para paciente em ventilação espontânea*;

* APACHE II ref 39- A escala denominada "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - APACHE" foi desenvolvida por Knaus³⁶ em 1981 e revisada e simplificada em 1985³⁷. É um score utilizado em pacientes nas primeiras 24 horas de admissão e usado principalmente em unidades de terapia intensiva, que utiliza informações como comorbidades prévias, idade e alterações laboratoriais para avaliação de gravidade e pontuação de risco de mortalidade.

Tabela abaixo mostra forma de cálculo e correlação com mortalidade:

Escore (pontos)	Risco de mortalidade
0-4	Aproximadamente 4%
5-9	8%
10-14	15%
15-19	25%
20-24	40%
25-29	55%

4.5 Análise estatística:

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação e sua análise realizada com auxílio do programa estatístico STATA 8.0 (Statacorp, 2004). Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartil e a significância será de 5% ($p < 0.05$)

Inicialmente foi realizada a análise descritiva de todos os pacientes acompanhados no período, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Foram então estabelecidos como variável dependente a ocorrência de LRA, sendo utilizado o *Teste do Qui-Quadrado* para a significância estatística entre esta variável e as variáveis categóricas e o *Teste t* para esta variável e as variáveis contínuas. Após ter sido realizada a análise multivariada, através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos *Odds Ratio* (OR), foram incluídas no modelo

todas as variáveis independentes que mostraram associação com o desfecho, com $p \leq 0,20$. Procedimento semelhante foi realizado a partir do estabelecimento, como variável dependente, a ocorrência de óbito.

A população com e sem LRA foi avaliada e comparada segundo os quintis do uNGAL. Também utilizada área sob a curva para determinar a capacidade do uNGAL discriminar o diagnóstico e prognóstico da LRA.

Ao final do estudo foram apresentadas curvas de Kaplan Meyer dos pacientes durante o período de acompanhamento.

5 RESULTADOS

No período de 01 outubro de 2014 a 20 de novembro de 2015, foram admitidos nas três UTIs no HC-FMB (UNESP), 1026 pacientes, dos quais 379 eram idosos (36,9%). Destes, foram excluídos 213 pacientes, uma vez que 166 (43,7%) já apresentavam em sua admissão LRA e/ou DRC avançada, 132 (34,8%) não apresentaram o diagnóstico de sepse e seis por não ter sido coletada a urina para dosagem do NGALu.

Assim, foram incluídos no estudo, um total de 75 pacientes idosos sépticos internados em UTI, conforme mostra a figura 1.

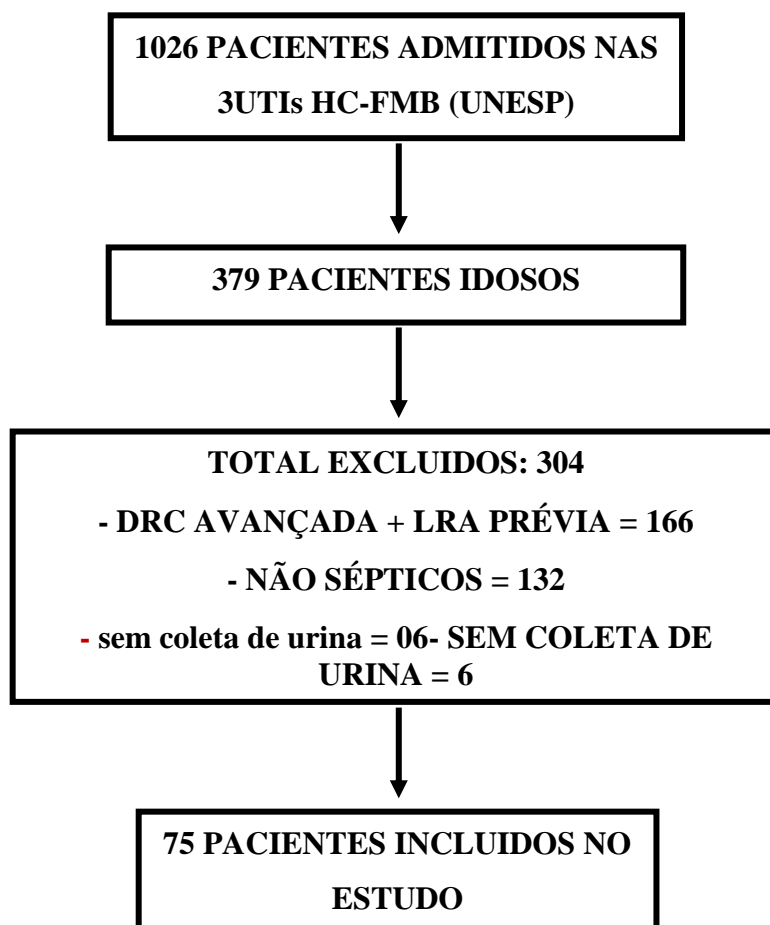


Figura 1: Distribuição dos pacientes incluídos no estudo

5.1 Análise da população geral:

Houve predomínio do sexo masculino (52%), idade média de $71,43 \pm 7,53$ anos, APACHE 2 de $17,75 \pm 6,89$, PAM à admissão de $83,71 \pm 22,69$ mmHg, creatinina basal $1,16 \pm 0,52$ mg/dl. Apresentavam inúmeras comorbidades, sendo as mais prevalentes: HAS em 60% dos casos, DRC em 49,3%, DCV em 46,6% e DM em 33,3% dos pacientes. Em relação ao diagnóstico de internação, as causas mais comuns foram as cardiovasculares e a sepse (ambas 35,1%). Dentre os diagnósticos de sepse estabelecidos, os dois principais focos de infecção foram pulmonar (52%) e urinário (24%). A necessidade de VM ocorreu em 65,3% dos pacientes e o uso de DVA em 78,7%.

O diagnóstico de LRA foi realizado em 47 pacientes idosos sépticos (62,7%) internados em UTIs, sendo a LRA-KDIGO 3 a mais frequente, ocorrendo em 43,5% dos casos, seguida da

KDIGO 1 em 30,4% e KDIGO 2 em 26,1%. Suporte renal agudo foi indicado em 5% dos pacientes. O ATN-ISS foi $0,63 \pm 0,25$ e a mortalidade ocorreu em 40 pacientes (53,3%)

Os pacientes foram avaliados quanto à evolução da função renal após a LRA no momento do desfecho hospitalar (alta ou óbito). A recuperação total ocorreu em 34,5% dos casos, parcial em 34,5% e a não recuperação em 31%.

O NGALu dosado nas primeiras 48h do diagnóstico de sepse e entre 48-96h foi $14,5 \pm 7,4$ e $14,5 \pm 8,3$ ng/ml, respectivamente. Sua relação com Cr ur foi $101,3 \pm 48,7$ nas primeiras 48h e $108,6 \pm 52,9$ entre 48 e 96h. A tabela 1 mostra as características da população estudada.

5.2 Pacientes com e sem LRA:

Os pacientes foram subdivididos nos grupos com e sem LRA, conforme mostra a tabela 1. Quarenta e sete pacientes constituíram a população com LRA e 28 pacientes a sem LRA.

Os grupos foram semelhantes quanto às comorbidades: HAS ($p=0,38$), DM ($p=0,23$), DCV ($p=0,32$), DPOC ($p=0,34$) e hepatopatia ($p=0,59$), ao uso de VM ($p=0,25$) e de DVA ($p=0,07$), ao tempo de uso de antibiótico ($p=0,08$), aos dias de internação ($p=0,15$), ao tipo de UTI que o paciente estava internado e à clínica de procedência, $p=0,29$), conforme mostra a tabela 1.

O grupo de pacientes com LRA apresentou maior prevalência de DRC (65% x 17%, $p=0,0002$), sepse como o principal diagnóstico da internação (48,94 x 11,11%, $p=0,0028$), maior Cr basal ($1,32 \pm 0,33$ vs $0,84 \pm 0,33$, $p=0,0009$), maior APACHE 2 ($19,46 \pm 7,04$ vs $14 \pm 4,86$, $p=0,00045$) e maior disfunção de órgãos (85,1% x 11,1%, e $p < 0,0001$). Os grupos também diferiram quanto ao NGAL ur e NGALu/Cru, os quais foram maiores na população com LRA (NGALu1: $19,11 \pm 4,61$ vs $6,8 \pm 3,71$ ng/ml, $p < 0,0001$; NGALu2 $19,56 \pm 5,62$ vs $6,12 \pm$ ng/ml, $p < 0,0001$; NGALu/Cru1 $127,99 \pm 30,68$ vs $56,6 \pm 39,9$ ng/ml $p < 0,0001$ e NGALu/Cru 2 ($138,32 \pm 31,56$ vs $58,77 \pm 39,9$, $p < 0,0001$)

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes idosos sépticos de acordo com a presença ou ausência de LRA admitidos em UTIs do HC-FMB (Unesp)

Variáveis	TOTAL (n=75)	SEM LRA n=28 (37,3)	COMLRA N=47 (62,7)	P
Idade (anos)	71,4±7,5	71,7 ±7,6	71,3±7,6	0,82
Sexo (%)				0,22
Feminino	36 (48)	16(57,1)	20 (42,5)	
Masculino	39 (52)	12 (42,9)	27 (57,4)	
Cr basal mg/dl	1,1±0,5	0,8±0,3	1,3±0,3	0,0009
DU 24h (ml)	874,2±729,7	797,8±535,6	919,2±826,4	0,52
FC (bpm)	97±22,4	92,6±22,0	99,8±22,4	0,18
PAS (mmHg)	11,8±30,4	125,9±27,0	110,3±30,9	0,039
PAD (mmHg)	68,8±18,2	74,9±13,9	65,4±19,5	0,037
PAM (mmHg)	83,7±22,7	91,1±18,3	79,3±24,0	0,034
Temperatura (C)	36,8±1,1	36,4±0,9	37,1±1,1	0,007
FR (ipm)	18,2±5,1	18,5±5,7	17,9±4,7	0,42
HAS (%)	45 (60)	15 (53,5)	30 (63,8)	0,38
DM (%)	25 (33,3)	7 (25)	18 (38,3)	0,23
DCV (%)	35 (46,7)	11 (39,3)	24 (51,1)	0,32
DRC (%)	34 (49,3)	4 (17,4)	30 (63,8)	0,0002
DPOC (%)	17 (22,7)	8 (28,6)	9 (19,1)	0,34
DLP (%)	16 (21,3)	4 (14,3)	12 (25,5)	0,25
Hepatopatia (%)	4 (5,3)	2 (7,1)	2 (4,25)	0,59
VM (%)	49 (65,3)	16 (57,1)	33 (70,2)	0,25
DVA (ucg/kg/min)	59 (78,7)	19 (67,9)	40 (85,1)	0,07
Dias de internação	12,4±13,6	9,5±11,0	14,2±14,7	0,15
Diagnóstico de internação (%)				0,002
DCV	26 (32,1)	10 (35,7)	16 (34)	
Sepse	26 (32,1)	3 (10,7)	23 (48,9)	
PO	9 (11,1)	6 (21,4)	3 (6,4)	
Outras	13 (16)	8 (28,6)	5 (10,6)	
Foco da infecção (%)				0,36
Pulmonar	39 (52)	12(42,8)	27(57,4)	
Urinário	18 (24)	10 (35,7)	8 (17,0)	
Abdominal	7 (9,3)	2 (7,1)	5 (10,6)	
Cutâneo	7 (9,3)	2 (7,1)	5 (10,6)	
Traqueal	1 (1,3)	0	1 (2,1)	
ICS	3 (4)	2 (7,1)	1 (2,1)	
APACHE 2	17,7±6,8	14±4,8	19,4±7,0	0,0045
ATNISS	0,6±0,2	-----	0,6±0,2	
Clinica (%)				0,29
Clínico	51 (68)	17 (60,7)	34 (72,3)	
Cirúrgico	24 (32)	11 (39,2)	13 (27,7)	
KDIGO (%)				
I	14 (17,2)		14 (29,8)	
II	12 (14,8)		12 (25,5)	
III	20 (24,6)		21 (44,7)	

Diálise (%)	5 (6,1)	-----	5 (10,4)	-----
Recuperação função renal (%):				
total	9 (11,1)	-----	9 (31,0)	
parcial	10 (12,3)		10 (34,4)	
sem recuperação	10 (12,3)		10 (34,4)	
Disfunção de órgãos (%)	51 (68)	11 (39,3)	40 (85,1)	<0,0001
Desfecho (%)				0,03
Alta	35 (46,7)	18 (64,2)	17(36,2)	
Óbito	40 (53,3)	10 (35,7)	30(63,8)	
NGAL ur 1 (ug/ml)	14,5±7,3	6,8±3,7	19,1±4,6	<0,0001
NGAL ur 2(ug/ml)	14,5±8,2	6,1±4,0	19,5±5,6	<0,0001
NGAL ur/Cr 1 (ug/ml)	101,3±48,7	56,6±39,9	127,9±30,6	<0,0001
NGAL ur/Cr 2 (ug/ml)	108,6±52,9	58,7±43,4	138,3±31,5	<0,0001

Cr – Creatinina, DU- Débito Urinário, FC- Frequência Cardíaca, PAS- Pressão Arterial Sistólica, PAD- Pressão Arterial Diastólica, PAM – Pressão Arterial Média, FR- Frequência Respiratória, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DM – Diabetes Melitus, DCV- Doença Cardiovascular, DRC – Doença Renal Crônica, DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DLP- Dislipidemia, ICS- Infecção de Corrente Sanguinea, VM- Ventilação Mecânica, DVA- Droga Vasoativa, UTI – Unidade de Terapia Intensiva; NGALur: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (urinária)

Na regressão logística foram identificados como fatores associados à LRA a presença de DRC (OR= 0,051, IC=0,017- 0,601, p=0,045), menor PAM à admissão (OR=0,816, IC=0,130–0,472, p= 0,047) e maior NGALur1 (OR= 2,002 IC=1,205-3,325, p=0,007), como mostrado na tabela 2.

Tabela 2 – A análise de regressão logística múltipla LRA

Variáveis	OR	IC (95%)	P
DRC	0,051	(0,017 -0,601)	0,045
Temperatura	1,848	(0,348 - 9,818)	0,711
PAM	0,816	(0,130 - 0,909)	0,047
NGALur 1	2,002	(1,205 - 3,325)	0,007

DRC- Doença Renal Crônica; T: Temperatura; PAM- Pressão Arterial Média ; NGALur:Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (urinária)

5.3 Óbito

Os pacientes foram acompanhados até seu desfecho na UTI (óbito ou alta). Os grupos sobreviventes e não sobreviventes foram semelhantes quanto à idade ($p=0,53$), sexo ($p=0,57$), Cr basal ($p=0,13$), HAS($p=1,0$), DM($p=0,87$), DVC($p=0,8$), DLP ($p=0,15$), DRC ($p=0,71$), temperatura ($p=0,70$), foco de infecção ($p=0,82$), necessidade de VM ($p=0,16$) e níveis de NGAL 1 e 2 ($p=0,08$ e $p=0,19$, respectivamente), conforme mostra a tabela 2.

Os pacientes que evoluíram a óbito tinham menor PAD e menor PAM à admissão ($64,5\pm16,5$ vs. $73,4\pm19,0$, $p=0,03$ e $78,4\pm22,3$ vs. $89,3\pm21,8$, $p=0,03$ respectivamente), maior prevalência de sepse como causa da internação (45% vs. $23,5\%$, $p=0,04$), mais DPOC ($34,3\%$ vs. $12,5\%$, $p=0,02$), maior necessidade de DVA (90% vs. $65,7\%$, $p=0,01$) e maior APACHE 2 ($19,7\pm6,61$ vs. $15,1\pm6,5$, $p=0,009$), maior prevalência de disfunção de órgãos e de LRA ($87,5\%$ vs. $45,7\%$, $p=0,0001$ e 70% vs. $42,9\%$, $p=0,03$, respectivamente), além de LRA mais severa ($53,6\%$ vs. 20% , $p=0,02$) e de maiores valores de NGAL/Cr ur1 ($113,9\pm47,2$ vs. $86,9\pm47$, $p=0,01$).

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes idosos sépticos de acordo com o desfecho

Variáveis	ÓBITO N=40	ALTA N=35	P
Idade (anos)	70,9±7,26	72±7,9	0,53
Sexo (%)			0,57
Feminino	18 (45)	18 (51,4)	
Masculino	22 (55)	17 (48,6)	
Cr basal (mg/dl)	1,2±0,5	1,0±0,4	0,13
DU 24hs (ml)	842,6±414,2	912,5±624,3	0,70
FC (bpm)	95,3±19,6	99,1±25,3	0,46
PAS (mmHg)	110,6±29,1	121,9±31	0,11
PAD (mmHg)	64,5±16,5	73,7±19,0	0,03
PAM (mmHg)	78,4±22,3	89,3±21,8	0,03
Temperatura (C)	36,8±1,1	36,7±1,0	0,70
FR (ipm)	19,3±5,7	17,2±4,4	0,13
HAS(%)	24 (60)	21 (60)	1,0
DM (%)	13 (32,5)	12 (34,3)	0,87
DCV (%)	19 (47,5)	16 (45,7)	0,87
DRC (%)	19 (51,3)	15 (46,9)	0,71
DPOC(%)	12 (34,3)	5 (12,5)	0,02
DLP (%)	6 (15)	10 (28,6)	0,15

Hepatopatia (%)	4 (10)	0	0,05
VM n(%)	29 (72,5)	20 (57,1)	0,16
DVA (%)	36 (90)	23 (65,7)	0,01
Diagnóstico de internação(%)			0,04
CV	15 (37,5)	11 (32,3)	
Sepse	18 (45)	8 (23,5)	
PO	4 (10)	5 (14,7)	
Outras	3 (7,5)	10 (29,4)	
Foco da infecção (%)			0,81
Pulmonar	20 (50)	19 (54,3)	
Urinário	11 (27,5)	7 (20)	
Abdominal	4 (10)	3 (8,6)	
Cutâneo	4 (10)	3 (8,6)	
Traqueal	0	1 (2,8)	
ICS	1 (2,5)	2 (5,7)	
APACHE 2	19,7±6,6	15,1±6,5	0,009
ATN-ISS	0,6±0,15	0,6±0,3	0,57
Clinica			0,92
Clínico	27 (67,5)	24 (68,6)	
Cirúrgico	13 (32,5)	11 (31,4)	
LRA	28 (70)	15 (42,9)	0,03
KDIGO n(%):			0,02
I	6 (20,7)	8 (53,3)	
II	7 (25)	4 (26,6)	
III	15(53,6)	3 (20)	
Diálise	3 (7,5)	2 (5,7)	0,63
Dias de internação	11,9±4	13,1±3,2	0,70
Disfunção de órgãos	35(87,5)	16 (45,7)	0,0001
NGAL ur 1(ug/ml)	15,9±7,3	12,9±7,2	0,08
NGAL ur 2(ug/ml)	15,9±8,0	13,0±8,3	0,13
NGAL ur/Cr 1 (ug/ml)	113,9±47,2	86,9±47	0,0001
NGAL ur/Cr 2 (ug/ml)	122,3±50,8	93±51,7	0,19

Cr – Creatinina, DU- Débito Urinário, FC- Frequência Cardíaca, PAS- Pressão Arterial Sistólica, PAD- Pressão Arterial Diastólica, PAM – Pressão Arterial Média, FR- Frequência Respiratória, HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DM – Diabetes Melitus, DCV- Doença Cardiovascular, DRC – Doença Renal Crônica, DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DLP- Dislipidemia, VM- Ventilação Mecânica, DVA- Droga Vasoativa, UTI – Unidade de Terapia Intensiva, LRA – Lesão Renal Aguda, NGALur– NGALur: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (urinária)

Na regressão logística foram identificados como fatores associados ao óbito a presença de LRA (OR=2,14, IC= 1,421 – 3,982,p= 0,04), deDPOC (OR=9,376, IC=1,790 – 49,1, p= 0,008) e o uso de DVA (OR= 2,066, IC=0,987 – 1,021, e p<0,04), como mostrado na tabela 3.

Tabela 4 – A análise de regressão logística múltipla o óbito

Variáveis	OR	IC (95%)	P
LRA	2,14	(1,42 – 3,98)	0,04
DRC	0,39	(0,08 – 1,73)	0,21
DPOC	9,37	(1,79 – 49,10)	0,008
VM	0,38	(0,07– 1,94)	0,24
DVA	2,06	(1,14 – 1,63)	0,04

LRA- Lesão Renal Aguda; DRC- Doença Renal Crônica; DPOC: Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva; VM: Ventilação Mecânica; DVA: Droga Vasoativa

5.4 NGAL Urinário

Foi realizado um grupo controle com total de 20 pacientes, funcionários do HC- FMB, de ambos os sexos, faixa etária dos 20 a 60 anos, sem comorbidades e sem história de infecção aguda. Foi coletada urina destes pacientes e dosado NGALu, que teve valor médio de $2,2 \pm 0,8$ ng/ml.

Os dois grupos foram comparados quantos aos valores de NGALu. O grupo com LRA apresentou maiores valores de NGALu1 ($19,1 \pm 4,6$ vs $6,8 \pm 3,7$ ug/ml; $p < 0,0001$), NGALu2 ($19,6 \pm 5,6$ vs. $6,1 \pm 4,0$ ug/ml; $p < 0,0001$), NGALu/Cru 1 ($127,9 \pm 30,7$ vs $56,6 \pm 39,9$ ug/ml; $p < 0,0001$) e NGALu/Cru 2 ($138,3 \pm 31,6$ vs $58,8 \pm 43,4$ ug/ml; $p < 0,0001$), conforme mostra a tabela 5.

Tabela 5 – Valores de NGAL urinário no grupo sem LRA e com LRA à admissão NGALu

Variáveis	SEM LRA	COM LRA	P
NGALu 1 (ug/ml)	$6,8 \pm 3,7$	$19,1 \pm 4,6$	$< 0,0001$
NGALu 2 (ug/ml)	$6,1 \pm 4,0$	$19,6 \pm 5,6$	$< 0,0001$
NGALu/Cr 1 (ug/ml)	$56,6 \pm 39,9$	$127,9 \pm 30,6$	$< 0,0001$
NGAL u/Cr 2(ug/ml)	$58,8 \pm 43,4$	$138,3 \pm 31,5$	$< 0,0001$

NGALur: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (urinária)

5.5 NGAL Urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA

A seguir, as figuras 2 a 5 representam a área sob a curva para o diagnóstico de LRA e prognóstico dos pacientes idosos sépticos admitidos nas UTIs. Observa-se nas curvas

apresentadas que o NGALu 1 e 2, assim como a relação NGALu/Cru 1 e 2 tiveram excelente área sob a curva (>0,89), com sensibilidade e especificidade superiores a 0,89, portanto, sendo bons preditores diagnósticos de LRA.

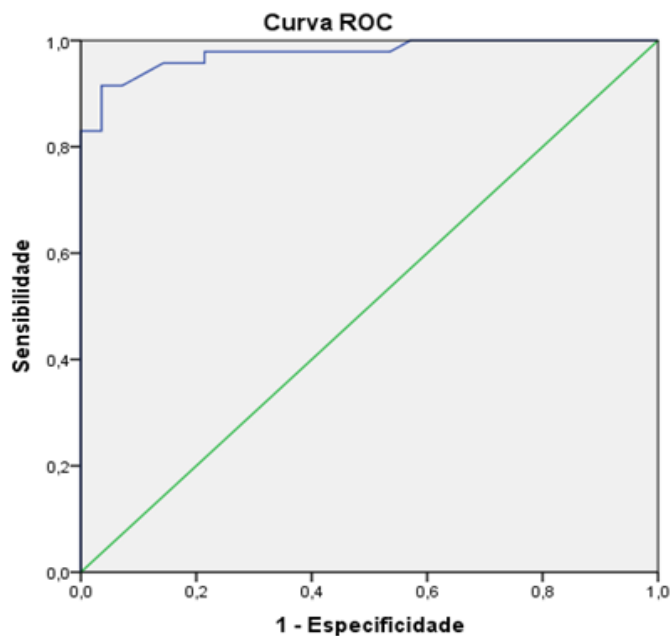


Figura 2 – Área sob a curva NGALur 1 e diagnóstico da LRA

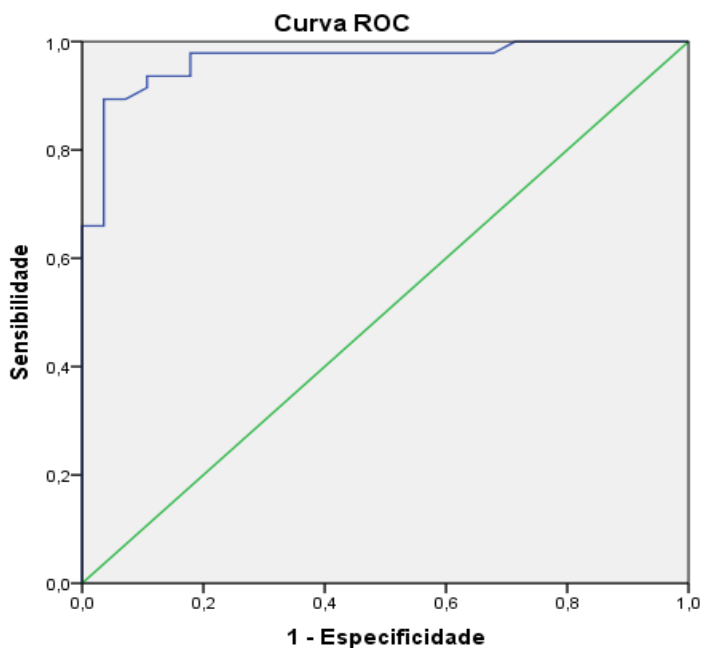


Figura 3 – Área sob a curva NGALur 2 e diagnóstico da LRA

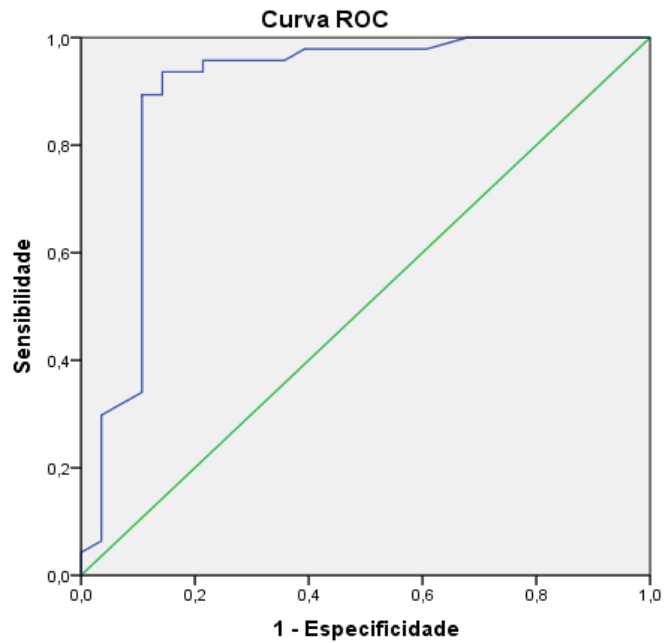


Figura 4 – Área sob a curva NGALur1/Cr ur1 e diagnóstico da LRA

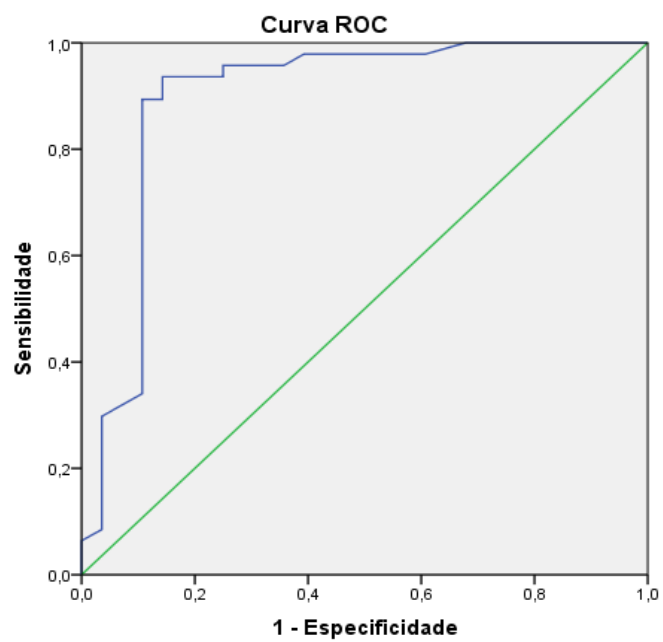


Figura 5 – Área sob a curva NGALur 2/Cr ur2 e diagnóstico da LRA

Tabela 6 – Sensibilidade e especificidade do NGAL urinário e da relação NGAL/Cr urinária para diagnóstico de LRA:

	<i>Área sob a curva</i>	<i>p</i>	<i>cutoff</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>IC (95%)</i>
<i>NGAL 1</i>	0,97	0,01	13,3	91,5	92,9	(0,64-0,81)
<i>NGAL 2</i>	0,96	0,01	12,7	91,5	89,7	(0,55-0,82)
<i>NGALu/Cru1</i>	0,89	0,04	89,9	89,4	89,6	(0,68-0,83)
<i>NGALu/Cru2</i>	0,89	0,001	96,7	89,4	89,7	(0,63-0,91)

O diagnóstico de LRA pelo NGAL antecedeu em $2,1 \pm 0,3$ dias o diagnóstico segundo os critérios de KDIGO 2012.

5.6 NGAL Urinário associado ao desfecho

As figuras 6 a 9 mostram a área sob a curva para a mortalidade nos diferentes momentos após a admissão hospitalar. Para os preditores NGALu 1, NGALu 2, NGALu/Cru 1, NGALu/Cru 2, a acurácia foi respectivamente 0,61; 0,62; 0,68 e 0,67, sendo a sensibilidade entre 0,65 e 0,77 e a especificidade inferior a 0,6, portanto, não sendo bons preditores prognósticos de pacientes idosos sépticos em UTI.

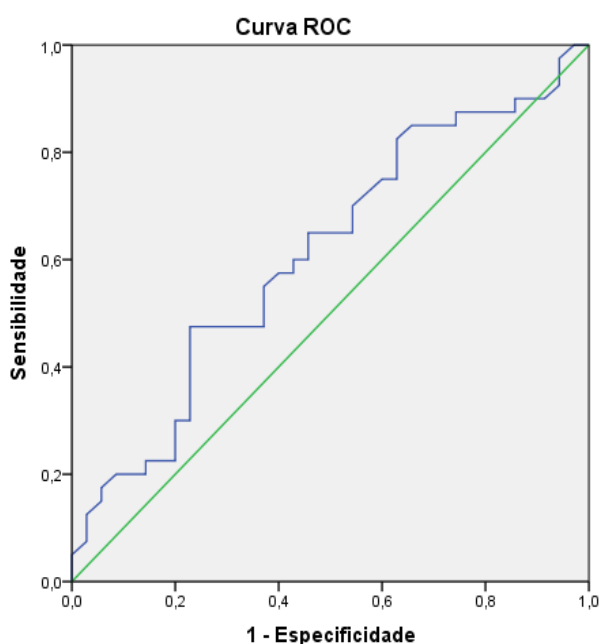


Figura 6. Área sob a curva NGAL 1 associado ao óbito

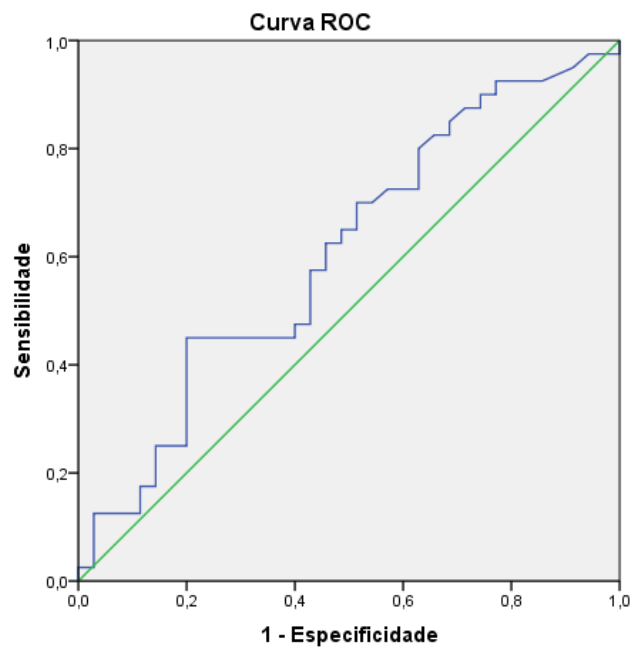


Figura 7. Área sob a curva NGAL 2 associado ao óbito

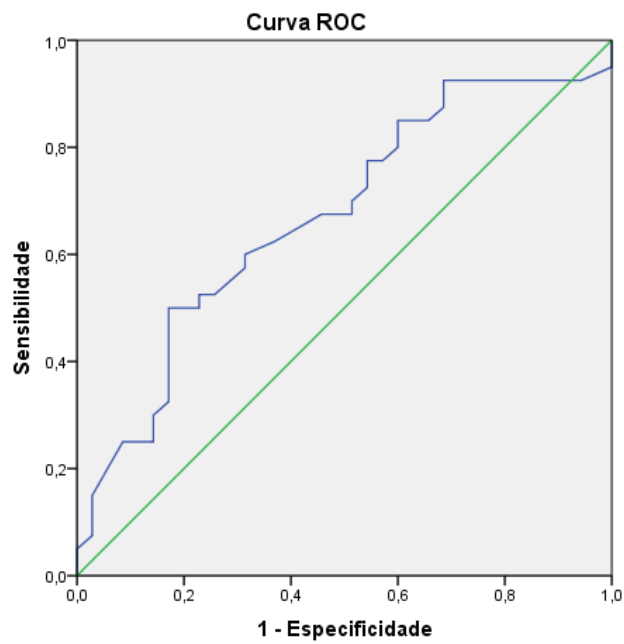


Figura 8. Área sob a curva NGAL/Cru 1 associado ao óbito

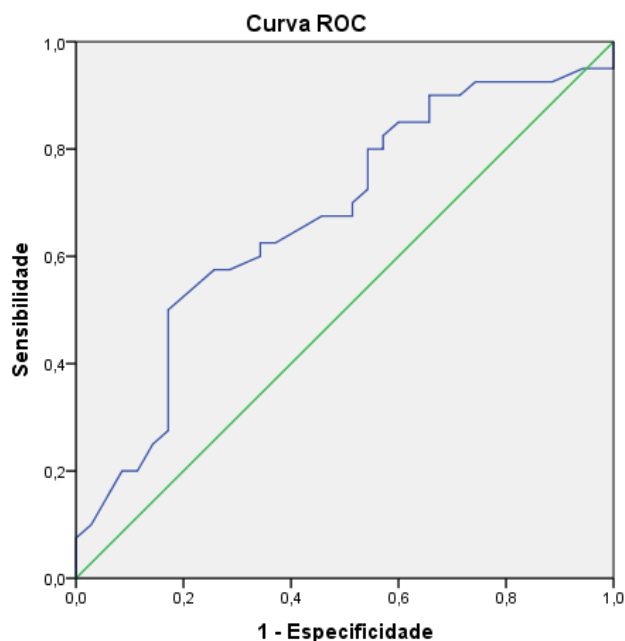


Figura 9. Área sob a curva NGAL/Cru 2 associado ao óbito

Tabela 7 – Sensibilidade e especificidade do NGAL urinário e da relação NGAL/Cr urinária para a sobrevida dos pacientes idosos sépticos:

	<i>Área sob a curva</i>	<i>p</i>	<i>cutoff</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>IC (95%)</i>
<i>NGAL 1</i>	0,61	0,01	12,21	71,5	54,3	(0,48-0,73)
<i>NGAL 2</i>	0,62	0,01	13,29	65,0	51,4	(0,47-0,72)
<i>NGALu/Cru1</i>	0,67	0,04	69,39	77,5	57,1	(0,54-0,79)
<i>NGALu/Cru2</i>	0,67	0,001	111,20	67,5	45,7	(0,58-0,78)

6 DISCUSSÃO

O idoso se apresenta como o principal grupo etário acometido pela LRA. Os fatores de risco que tornam o idoso predisposto a desenvolver a LRA são a própria senilidade renal, a presença de maior número de comorbidades, sendo as mais prevalentes HAS, DM, cardiopatia e DRC, e também o maior número de intervenções médicas (uso de IECA, AINH, contrastes).

Além da maior susceptibilidade à LRA, seu diagnóstico pode ser dificultado ou retardado, pois, à medida que se envelhece, perde-se massa muscular e, conseqüentemente, a

creatinina plasmática basal do idoso pode ser mais baixa e mascarar o aumento patológico decorrente de lesão⁶.

Diante disso, são necessários marcadores mais precoces e específicos de LRA, que não sofram interferências de fatores como sexo, idade, massa muscular e etnia. Muitos estudos sobre novos biomarcadores têm sido realizados e o NGAL tem sido identificado como promissor preditor de LRA em diferentes cenários¹⁵⁻²¹, entretanto, nenhum estudo foi realizado na população idosa com sepse. O presente estudo teve como proposta principal avaliar a eficácia do NGALu como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA em pacientes idosos e sépticos admitidos em UTI.

A população estudada apresentou características clínicas semelhantes às descritas previamente na literatura, tais como predomínio de indivíduos do sexo masculino e elevada prevalência de comorbidades, sendo a principal a HAS. 4,5

A LRA foi frequente, acometendo mais de 60% dos pacientes idosos sépticos em UTI, sendo a classificação KDIGO 3, ou seja, a mais severa, a mais frequente. Estudos prévios mostram que 50% dos pacientes críticos com choque séptico evoluem com LRA¹³. Porém, os dados sobre a prevalência de LRA associada à sepse em idosos são escassos, o que torna difícil analisar e comparar os resultados do presente estudo.

A análise univariada identificou como fatores associados à LRA a presença de DRC, maiores valores de Cr basal, de temperatura corporal e de APACHE 2 e menores níveis de PAS, PAD e PAM. O grupo com LRA também teve o diagnóstico de sepse como a principal causa de admissão na UTI e evoluiu com maior frequência para falência de múltiplos órgãos, além de apresentar maior mortalidade. A regressão logística identificou como fatores associados a LRA, a presença de DRC e valores inferiores da PAM à admissão na UTI.

Nossos dados concordam com a literatura. Classicamente, são os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA em UTI a idade, os escores prognósticos na admissão e a sepse com relação direta com a sua gravidade^{6,8}. Ponce e cols⁸, ao comparar características clínicas e evolução de pacientes com e sem LRA adquirida em UTI do mesmo centro em estudo prospectivo observacional com 564 pacientes, identificaram como fatores de risco para LRA, idade > 55 anos, APACHE II > 16 e a creatinina basal > 1,2.

Há vários estudos recentes que avaliaram o NGAL como preditor de LRA tanto em UTI como em sala de emergência em população com e sem sepse, com resultados controversos¹⁸⁻

O NGAL é uma proteína composta de lipocaína covalentemente ligada à gelatinas e de neutrófilos e expresso em baixas concentrações em rim normal, sendo liberado após ativação de neutrófilos. Em situações de injúria tubular existe um aumento da expressão e secreção do NGAL no néfron distal e uma diminuição da sua reabsorção no túbulo proximal, resultando em elevação de concentração sérica e urinária¹⁸.

Por tratar-se de uma proteína ligada ao neutrófilo, há questionamentos sobre sua elevação em pacientes sépticos. Segundo Devarajan²¹, o aumento do NGAL pela própria liberação dos neutrófilos em pacientes sépticos sem LRA ocorre mais provavelmente no plasma. Entretanto, extrapola-se essa associação para o NGALu, embora não haja dados na literatura evidenciando essa associação nos pacientes sépticos.

Martesson e cols¹⁸, em um estudo observacional prospectivo de 2010, avaliaram NGALp e NGALu de 45 pacientes com sepse em UTI. Os resultados mostraram que o NGALp não foi preditor específico de LRA associada à sepse, pois o valor encontrou-se elevado na grande maioria dos pacientes sépticos (90%), independente de LRA (área sob a curva 0,67). Já o NGALu foi bom preditor de LRA associada à sepse (área sob a curva de 0,86), pois valores do NGALu encontraram-se dentro da normalidade para a maioria dos pacientes com sepse e sem LRA e aumentados nos pacientes com LRA.

Em nosso estudo foi observado que os valores da normalidade de NGALu são próximos de 2ng/ml e que valores acima disso provavelmente não são fisiológicos e podem ser justificados apenas pela presença de sepse ou sepse associada à LRA. Neste trabalho, o grupo séptico sem LRA apresentou valores de NGALu mais elevados que o grupo controle, mostrando que a sepse na ausência de LRA pode elevar os níveis de NGALu.

Ao analisarmos os valores de NGALu, observamos que os pacientes sépticos apresentaram valores médios de NGAL elevados, sendo NGALu1 $14,52 \pm 7,36$ e NGALu2 $14,55 \pm 8,27$ ng/ml. Já o grupo controle teve NGALu de $2,1 \pm 0,8$ ng/ml. Na população sem LRA, o valor médio de NGALu também foi elevado, sendo o NGALu1 $6,80 \pm 3,71$ e o NGALu2 $6,12 \pm 4,01$ ng/ml. Assim, observamos que os valores do NGAL na população sem LRA também se mostrou elevado, decorrente da presença de sepse, porém em um valor mais baixo quando comparado com o grupo que apresenta além da sepse, a concomitância da LRA.

A área sob a curva ROC do NGAL, tanto nas primeiras 48h (NGALur1), como nas 48-96h (NGALur2) para o diagnóstico de LRA, mostrou acurácia acima de 0,91, com sensibilidade

e especificidade superiores a 0,89, o que caracteriza o NGAL como excelente preditor diagnóstico da LRA em idosos sépticos admitidos em UTI.

Ao compararmos a população com LRA àquela sem LRA, o *cutoff* do NGAL 1 foi de 13,3 ng/ml, com sensibilidade e especificidade de 91,5 e 92,9%, respectivamente. O valor de *cutoff* na literatura é muito heterogêneo. Wagener e col³¹ em estudo que avaliou 90 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com coleta de urina em cinco momentos diferentes encontraram uma área sob curva para predizer LRA imediatamente após a cirurgia e 3 horas após de 0,59 e 0,65 e mostraram que valores de NGALu acima de 18,1 ng/mL tinham sensibilidade e especificidade baixas, de 37,7 e 78,1%, respectivamente. Já Schinstock e col¹⁷ em estudo realizado com 363 pacientes admitidos em SEC encontraram *cutoff* de 42,71 ng/ml com sensibilidade e especificidade de 64,5%.

Recente estudo prospectivo de nosso grupo avaliou a eficácia do NGALu como preditor da LRA em pacientes sépticos admitidos em sala de emergência clínica (SEC). Foram avaliados 168 pacientes e observou-se que o NGALu nas primeiras 24 h do diagnóstico de sepse apresentou boa área sob a curva (>0,7), com sensibilidade de 0,75 e baixa especificidade (<0,5), sendo o *cutoff* de 3,3ng/ml portanto, sendo bom preditor diagnóstico de LRA.

Desta forma, conforme relatado, há divergência de valores de *cutoff* e de sensibilidade e especificidade, provavelmente devido aos diferentes cenários em que os estudos foram realizados, como sala de emergências e UTIs e às distintas populações estudadas como crianças, adultos sépticos e pós-operatório de cirurgia cardíaca, além do delineamento heterogêneo dos estudos^{17,32,33}.

Por fim, em recente revisão sistemática publicada em 2016, An Zhang e cols³⁵ analisaram 15 estudos e 1478 pacientes e observaram precisão de 0,86 para NGALp e 0,9 para NGALu, corroborando com a importância do NGAL como preditor de LRA associada à sepse. Em nosso estudo, as áreas sob a curva ROC da relação entre NGALu e Cru nos momentos 1 e 2 foram superiores a 0,89, mostrando que esse parâmetro também é preditor de LRA. A relação NGALu/Cru no momento 1 e 2 da população com LRA foi 127,9±30,6 e 138,3±31,5ng/g, estatisticamente superior ao da população sem LRA (56,6±39,9 e 58,77±43,4, respectivamente). De modo semelhante, Nickolas e cols³⁶ em estudo que avaliou 635 pacientes admitidos na SEC de um centro da Universidade de Columbia mostraram que valores de NGALu/Cru acima de 130 µg/g apresentaram sensibilidade e especificidade de 0,90 e 0,95, respectivamente.

Já Royakkers e col³⁷, em estudo multicêntrico, analisaram 140 pacientes críticos, dos quais 31 não desenvolveram LRA, 57 evoluíram com LRA durante a internação em UTI e 52 tiveram o diagnóstico já à admissão na UTI. Foi observado que a área sob a curva do NGALp para prever LRA foi baixa, de 0,45 (0,27-0,63) e 0,53(0,38-0,67), respectivamente, antecedendo o desenvolvimento de LRA em 2 e 1 dias. A área sob a curva do NGALu foi semelhante, sendo 0,48 (0,33-0,62) para ambos os momentos. Quando foi realizada a relação NGALu/Cru, a área sob a curva foi discretamente melhor 0,47 (0,29-0,66) e 0,65 (0,51-0,79) para o dia 2 e 1 prévio ao diagnóstico de LRA respectivamente, porém ainda pouco precisa. Concluiu-se, portanto, que o NGAL u e sua relação com Cru não foram considerados bons preditores de LRA.

O *cutoff* do NGAL/Cru1 do presente estudo foi de 89,9 ng/g e do NGAL/Cru2 de 96,7 ng/g, com sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Resultados muito semelhantes foram observados por Martesson e col¹⁸ em estudo que incluiu 65 pacientes com choque séptico internados em UTI e avaliou entre outros biomarcadores o NGALp e NGALu, encontrando valor de *cutoff* da relação NGALu e Cru de 68ng/g para o diagnóstico de LRA, com área sobre a curva de 0,86 e sensibilidade e especificidade de 0,71 e 1,0 respectivamente. Os autores também observaram que o NGALp encontrava-se aumentado nos pacientes com SIRS, sepse grave e choque séptico, enquanto o NGALu estava discretamente aumentado, sendo, portanto, melhor preditor para LRA que o NGAL p na sepse.

Foi avaliado também o desfecho dos pacientes na UTI. Evoluíram para óbito, mais da metade dos pacientes, 53,3% (n=40). Os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, idade, Cr basal, comorbidades (HAS, DM, DLP, DRC), temperatura, foco de infecção, necessidade de VM e NGAL 1e2.

Na análise univariada, os pacientes que evoluíram a óbito tinham menor PAD e menor PAM à admissão, maior prevalência de sepse como causa da internação, mais DPOC, maior necessidade de DVA, maior APACHE 2, maior prevalência de disfunção de órgãos, além de LRA mais severa e de maiores valores de NGAL/Cr.

Já à análise de regressão logística múltipla, permaneceram apenas como fatores associados ao óbito, a presença de LRA, DPOC e DVA.

Na literatura são observados resultados semelhantes, sendo que a idade, a presença de LRA e a sepse são os principais fatores associados à mortalidade nos pacientes com LRA¹. Bucuvic e cols³⁷, em estudo observacional, identificaram como fatores de risco para

mortalidade na LRA a necessidade de diálise, internação em UTI, idade maior que 60 anos e menor tempo de acompanhamento nefrológico.

Na análise de subgrupos óbito e não óbito, o NGAL u das primeiras 48 horas foi semelhante ($15,9 \pm 8,05$ x $12,9 \pm 7,2$, $p = 0,08$). Também não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao NGALu colhido entre 48 e 96h. Os grupos também foram semelhantes quanto à relação NGALu/Cr u nos diferentes momentos. Desta forma, o NGAL u não se associou ao óbito dos pacientes idosos sépticos admitidos na UTI. A acurácia do NGALu 1, NGALu 2, NGALu/Cru 1, NGALu/Cru 2 para mortalidade foi baixa, com valores próximos de 0,6 e sensibilidade entre 0,65 e 0,77 e a especificidade inferior a 0,6, portanto, não sendo bons preditores prognósticos de pacientes idosos sépticos em UTI.

Poucos estudos mostraram associação entre NGAL e evolução para óbito, sendo o papel do NGAL como preditor de óbito ainda é controverso na literatura.

O trabalho de While Nickolas e col ref³⁵ mostrou que NGALu associou-se a desfechos clínicos, incluindo consulta com nefrologista, diálise e admissão em UTI, com OR de 24,71 (IC: 7,69-79,42). O estudo de Collins e col¹⁶ avaliou o NGALu em 399 pacientes com disfunção cardíaca aguda em SEC e encontrou que o NGALu colhido entre 12-24h após início de tratamento foi preditor em 30 dias ($p=0,02$).

Em recente metanálise citada anteriormente, de 2016, An Zhang e cols³⁴ avaliaram também a mortalidade. Estudo prospectivo observacional com 92 pacientes sépticos com LRA incluídos nesta metanálise, mostrou que o APACHE 2 e o NGALu foram preditores independentes para mortalidade em 180 dias, com OR de 0,81 (IC95% 0,72-0,90) e 0,76 (IC95%: 0,66-0,86), respectivamente, ambos com $p < 0,05$. Estudo de nosso grupo também incluído nesta revisão, com 168 pacientes sépticos admitidos em SEC, dos quais 72% desenvolveram LRA, mostrou que o NGALu das primeiras 24h foi um pobre preditor de mortalidade, com AUC= 0,66. Porém, o NGAL 2 e sua relação com Cr foram identificados como bons preditores de óbito, com área sob a curva ROC de 0,7 e 0,81, sensibilidade de 0,95 e 0,75 e especificidade de 0,59 e 0,48, respectivamente. Desta forma, além de marcador importante de LRA, o NGAL apresentou-se também como preditor para o desfecho óbito de pacientes sépticos admitidos em SEC.

Por fim, devem ser consideradas algumas limitações do estudo, tais como ser unicêntrico, ter número moderado de pacientes e a perda de algumas amostras de NGALu. Devido ao pequeno número de pacientes, não foi realizada análise do NGALu de acordo com

o estadiamento da LRA segundo os critérios do KDIGO, assim como não foi avaliado seu papel como preditor de diálise.

Apesar de suas limitações, os resultados obtidos neste estudo reafirmam o papel do NGALu de prever a LRA no idoso séptico admitido em UTI.

Assim, este estudo valoriza o NGALu como preditor de LRA, com excelentes sensibilidade e especificidades, reforçando a sua aplicação clínica como marcador de disfunção renal. Porém não foi bom preditor de óbito, com baixa acurácia, sensibilidade e especificidade.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo permitem concluir que o NGALu está elevado em pacientes sépticos, porém estatisticamente superior naqueles com sepse e LRA. O NGALu das primeiras 48 horas após a admissão de pacientes idosos sépticos em UTI é um excelente preditor de LRA, porém, não se mostrou bom preditor de óbito de pacientes idosos sépticos.

REFERÊNCIAS

1. Feijó CAR, Bezerra ISAM, Peixoto JAA, Meneses FA. Morbimortalidade do idoso internado na unidade de terapia intensiva de hospital universitário de fortaleza. Rev Bras Ter Intensiva. 2006;18(3):263-7.
2. Si NH, Medeiros P, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D. Sepsis and AKI in clinical emergency room patients: the role of urinary Ngal. Biomed Res Int. 2015;2015:1-9.
3. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) as a marker of acute kidney injury in critical ill children with septic shock. Crit Care Med. 2008; 36(4):1297-303.
4. Varon J, Marik PE, Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 1999;2044-8.
5. Mary VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. Crit Care. 2006;10(6):R154.
6. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, Eckardt KU, Bonventre JV, Lombardi R, et al. A framework and key research questions in aki diagnosis and staging in different environments. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):864-8.
7. Solomon R, Segal A. Defining acute kidney injury: what is the most appropriate metric? Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4:208-15.

8. Ponce D, Pietro C, Zorzenon F, Santos NV, Teixeira UA, Balbi AL. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência de fatores de risco e mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(3):321-6.
9. *Kid Int* 2(supl 1): march 2012
10. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Nephrol*. 2011; 22(6):999-1006.
11. Sales Junior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
12. Chvojka J, Sykora R, Karvunidis T, Radej J, Krouzecky A, Novak I, et al. New developments in septic acute kidney injury. *Physiol Res*. 2010;59:859-69.
13. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:999-1006.
14. Rosenthal SH, 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; 66:1115-22.
15. Dear JW, Kobayashi H, Jo SK, Holly MK, Hu X, Yuen PS, et al. Dendrimer-enhanced and prognostic biomarker of sepsis-induced acute renal failure in aged mice. *Kidney Int*. 2005;67:2159-67.
16. Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ, Fermann GI, Weintraub NL, Miller KF, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1020-9.
17. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani 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(5):1175-85.
18. Martensson 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*. 2012;36:1333-40.
19. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury. A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1012-24.
20. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. Ngal is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2089-95.
21. Devarajan P. Ngal for detection of acute kidney injury in the emergency room. *Biomark Med*. 2014;8(2):217-9.
22. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:582-8.

23. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden PA, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:r137.
24. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P. Claes-roland martling neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injur. *Intensive Care Med*. 2010;36:1333-40.
25. Presidência da República (BR). Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 3 Out. 2003.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0287
27. Varon J, Marik PE, Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 1999;2044-8.
28. Liño F, Gallego A, Pascual J, Gascia-Martin F, Teruel IL, Marcen R. Prognosis of acute tubular necrosis: na extended prospectively contrasted dtudy. *Nefron*. 1993;63:21-3.
29. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. Apache-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
30. Nunes TF, Brunetta DM, Leal CM, Pisi PCB, Roriz-Filho JS. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):272-82.
31. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RM, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(3):485-91.
32. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani 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(5):1175-85.
33. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goaldirected therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
34. Soto K, Papoila AL, Coelho S, Bennett M, Ma Q, Rodrigues B, et al. Plasma Ngal for the diagnosis of aki in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2053-63.
35. Zhang A, Cai Y, Wang P, Qu J, Luo Z, Chen X, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20:41.
36. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-

- associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):810-9.
37. Royakkers AA, Bouman CS, Stassen PM, Korevaar JC, Binnekade JM, Van de Hoek W, et al. Systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalins are poor predictors of acute kidney injury in unselected critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:712695.
38. Bucuvic EM, Ponce D, Balbi AL. Fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(2):158-63.
39. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:345-52.

ANEXO 01

LRA EM IDOSOS ADMITIDOS EM UTI DO HC-FMB

AVALIAÇÃO INICIAL

01- Dados de identificação dos pacientes:

- Nome: _____
- Registro: _____
- Admissão: __ / __ / __
- Local de admissão: (UTI _____)
- Sexo: M () F ()
- Idade: _____
- Raça: _____
- Peso: _____

02- Avaliação Inicial:

- Causa da admissão na UTI

- () Sepse: foco: _____ () Cirurgia Eletiva: _____
() Cirurgia de Emergência: _____ () Eventos cardio-vasculares: _____
() Trauma: _____ () Outras _____

- Comorbidades

- () HA () DM () Cardiopatias () Hepatopatias () DLP
() DPOC () DAC () DRC Cr basal: __ Outras:

- Categoria de Admissão

() Clínico () Cirúrgico: () emergencial

() Eletivo

- Sinais vitais

FC: _____ FR: _____ PA: _____

- Cr à admissão: _____ MDRD: _____

- SOFA à admissão: _____

03- Avaliação de função renal:

Presença de LRA: () Não () Sim

Data do Diagnóstico: _____

Creatinina no Diagnóstico: _____

Débito Urinário no Diagnóstico: _____

- Classificação da LRA:

- Estadiamento da LRA:

AKIN: (I) (II) (III) ATN – ISS: _____

- Necessidade de Diálise

() Não () Sim - Data: _____

Indicação: _____ Tipo: _____ Nº de sessões: _____

- Recuperação Renal

() completa () parcial () ausente

04- Desfecho do paciente:

- Alta () ou óbito () data: _____ Causa: _____

- Tempo de Estadia em UTI: _____

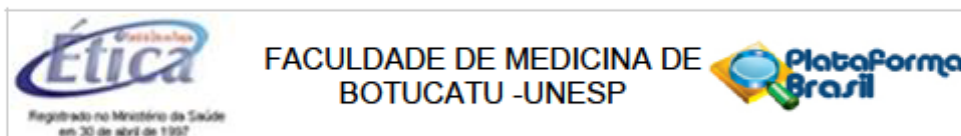
AVALIAÇÃO CLÍNICA DIÁRIA

Data							
ΔFC							
ΔPA							
ΔTax							
Nº PICOS							
DU							
DVA							
FiO ₂							
PO ₂ /FiO ₂							
Conduta							

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Data								
Hb								
Htc								
Leuco								
Neutro								
Bastões								
Plaq								
Na								
K								
Ca								
Ur								
Cr								
Glicose								
PCR								
TGO								
TGP								
TP								
INR								
PTT								
pH								
Bic								
BE								
lactato								
NGAL								

ANEXO 02



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O papel do NGAL urinário como preditor diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em pacientes idosos admitidos em unidade de terapia intensiva

Pesquisador: ERICA PIRES DA ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41673315.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 988.477

Data da Relatoria: 16/03/2015

Apresentação do Projeto:

Vide parecer anterior

Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer anterior

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

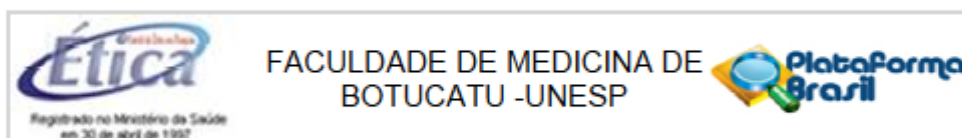
Os pesquisadores apresentam termo de consentimento, com observação de que este pode ser assinado pelo responsável em caso de impossibilidade do sujeito. Consideramos adequada a modificação.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 986.477

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 16/03/2015, sem necessidade de envio à CONEP.

Ao final da execução deste projeto, deverá ser encaminhado ao CEP na forma de "NOTIFICAÇÃO", o respectivo "Relatório Final de Atividades".

BOTUCATU, 16 de Março de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butgnoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capelup@fmb.unesp.br

Parte III: Artigo científico “Acute kidney injury in elderly intensive care patients from Sao Paulo, Brazil: clinical features and outcome”

Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: clinical features and outcome

Laís Gabriela Yokota, Beatriz Motta Sampaio, Erica Rocha, André Luís Balbi, **Daniela Ponce**

University São Paulo State-UNESP

Distrito de Rubiao Junior, without number

Botucatu, Sao Paulo, Brazil

*Corresponding author: dponce@fmb.unesp.br

mobile phone: 55 14 97625806

co-authors e mails: lah_chan@hotmail.com; bzmtsp@hotmail.com;

erirocha3@hotmail.com; abalbi@fmb.unesp.br

Distrito de Rubiao Junior, without number

Number of words:2,755

Key words: Elderly, Aging, Acute kidney injury, Intensive care, mortality

Abstract

Background: The elderly are at high risk for acute kidney injury (AKI) because of structural and functional degeneration over time and with the aging of the population, the demand for intensive care unit (ICU) admission from older patients has rose recently. However, data from developing countries are scarce. This study aimed to describe the incidence of AKI in elderly patients admitted to ICU from a developing country, to determine the most frequent etiologies for renal impairment and identify its risk factors and outcome. **Methods:** This was an observational study. All patients admitted to the general ICU at Brazilian teaching hospital for 12 consecutive months were followed prospectively from the time of admission of ICU through ICU discharge. Elderly was defined as age > 60 years old and AKI according to the KDIGO 2012 criteria. Multivariable logistic regression was used to adjust confounding and selection bias. **Results:** Two hundred elderly patients were included in the study. AKI incidence was 27% and the main etiology was sepsis (48.1%). At logistic regression, baseline creatinine (OR=5.17, p<0.0001), APACHE II (OR=1.20, p<0.0001), sepsis (OR=2.96, p<0.0001), longer ICU stay (OR=1.68, p<0.0001) were associated with AKI in elderly patients. Baseline creatinine (OR=1.97, p=0.018), APACHE II (OR=1.29, p<0.0001), sepsis (OR=1.87, p<0.0001) and AKI severity (OR=2.57, p=0.027) were identified as predictors of death. **Conclusion:** AKI was frequent in elderly admitted to ICU from a developing country and it was identified as risk factor for death. Sepsis was an important risk for both AKI and mortality, similar to developed countries and in younger populations.

Key words: Elderly, Aging, Acute kidney injury, Intensive care, Mortality

Introduction:

Acute kidney injury (AKI) is a common and important occurrence in the Intensive Care Units (ICU) (1), and several studies support the statement that the elderly patient is at the highest risk for AKI, which is associated with considerable mortality (15-40% (2-4)). The elderly population is growing globally and, consequently, it has been accompanied by an increase in the incidence of AKI. A U.S. study showed that the incidence of AKI increased progressively with age, from 13.6 per 1000 patient-years in those aged 66–69 years to 46.9 per 1000 patient-years in those aged 85 years and older (5).

The higher incidence of AKI in elderly persons can be attributed to the comorbidities; need for procedures; drugs that function as nephrotoxins; and to the kidney undergoes age-dependent structural and functional alterations over time (6-9).

Few studies in the published literature attribute etiology to AKI and discriminate between acute tubular necrosis (ATN) and prerenal AKI (8,10-12). They have estimated that 40% of AKI in the elderly is due to ATN, and 30% due to prerenal causes (8). Approximately one-quarter of AKI in elderly patients is due to obstruction (10-12). However, most of these studies were performed in developed countries and data from developing countries are scarce. Moreover, patients were in general wards of hospital and not only in ICU. Given the paucity of studies in this important area, more studies on AKI in elderly patients and its effect on clinical outcomes are necessary.

In the current study, we hypothesize that the incidence of AKI in elderly critically ill patients admitted to ICU from a developing country is high and its etiologies are similar to those from developed countries; and that its risk factors and outcome are not discernibly different from AKI in younger populations.

Patients and Methods

This was an observational study. All patients admitted to the general ICU at Botucatu School of Medicine, Sao Paulo, Brazil (University of Sao Paulo State–UNESP) were followed prospectively from the time of admission to ICU through ICU discharge. Nephrology fellows

visited the ICU daily from October 2014 to September 2015 and collected data on all elderly patients admitted in this ICU.

Elderly was defined according to Brazilian law (> 60 years old) and AKI defined according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria based on increase of serum creatinine or decrease of urine output(13). We excluded chronic kidney disease (CKD) patients stages 4 and 5 (clearance de creatinine < 30 ml/min), kidney transplantation, ICU stay <24 hand patients already admitted in ICU with AKI. Baseline glomerular filtration rate was estimated using the modification of the diet in renal disease equation (13).

Variables previously reported to be associated with AKI in other populations and those with a plausible association with AKI were included in the risk factor analysis. Baseline data, including demographics, medical history, and severity, were collected prospectively on each patient by review of the medical record. Key risk factors analyzed are displayed in Table 1. Laboratory characteristics were recorded for the first ICU day and vital signs, hemodynamic and laboratory data were recorded each day during ICU stay. Renal function was assessed daily based on creatinine levels and urineoutput. Serial Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score was computed on the first ICU day and AKI was classified according to KDIGO stage after 7 days from AKI diagnosis (14). All elderly patients were divided into groups AKI and non-AKI and survivors and non-survivors.

Etiology of AKI was classified as pre renal, renal (ischemic and nephrotoxic ATN, associated with septic or mix disorder) and pos renal. Diagnosis was based on clinical history, results of physical examination, relevant blood tests, urinalysis, and the findings on renal ultrasonography.

The primary outcome was identify risk factors for AKI and in-ICU mortality. Informed consent was obtained from study participants or their legal caregiver. The study was approved by the ethics committee from Botucatu School of Medicine on 11September 2014 (protocol number 33811114.0.0000.5411).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means \pm SD or medians and compared using the Student's t-test or the Wilcoxon rank sum test, as appropriate. Categorical variables were expressed as proportions and compared with the chi-squared test. Variables with significant univariate associations were candidates for multivariable analysis. Logistic regression was performed using backward variable selection, with the exit criteria set at $p < 0.20$. Variables not selected by the automated procedure were added back into models individually to evaluate for residual confounding and covariate and propensity score adjustments were used to adjust for baseline differences. P-values < 0.05 were considered significant.

Standardized risks were determined for each variable in the model using post-estimation marginal analysis (15). This method allows an estimation of the absolute risk of AKI in the presence or absence of a single characteristic, holding the other covariates in the model at the average values of the cohort. For mortality analyses, the unadjusted associations of AKI with death at discharge were evaluated using Pearson's Chi square test. Associations of baseline variables with mortality were also determined to identify possible confounders (defined as in the primary multivariable model). Multivariable logistic regression was then used to adjust the effect of AKI on death for these confounders. Statistical analyses were conducted using SPSS 13.0 (May, 2010).

Results

Two hundred elderly patients were included in the final analysis (Figure 1). AKI developed in 54 patients (27%) and the most of AKI episodes was diagnosed by increase of serum creatinine (77.8 %) and only 22.2 % was diagnosed by urine output criteria. Among AKI patients, most of patients were classified as AKI stage 1 (42.5 %), followed by stage 3 (38.9%). The main etiology was ATN associated with sepsis (48.1%). There was not obstructive AKI etiology.

A comparison of baseline characteristics between elderly who did and did not develop AKI is shown in Table 1. AKI group had higher APACHE II (17.5 ± 7.5 x 11.3 ± 4.2 , $p < 0.001$), sepsis as the main cause of ICU admission (48.1 x 29.4% , $p < 0.001$), higher baseline creatinine

($1.54 \pm 0.99 \times 0.99 \pm 0.4$, $p < 0.001$), higher temperature (37.41 ± 1.02 vs. 36.14 ± 1.10 , $p = 0.004$) and heart rate ($96 \pm 22.4 \times 82.1 \pm 20.6$, $p < 0.001$), longer ICU stay (11.4 ± 5.4 vs. 5.2 ± 2.1 , $p < 0.001$) and higher mortality rate (48.1 vs. 15.7%, $p < 0.0001$).

The groups were similar in age, gender, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, need for noradrenaline use as well as the need for mechanical ventilation at ICU admission.

Logistic regression analysis identified as factors associated with AKI higher baseline creatinine (OR=5.17, $p < 0.0001$) and APACHE II (OR=1.20, $p < 0.001$), sepsis (OR=2.96, $p < 0.0001$) and longer ICU stay (OR=1.68, $p < 0.001$) as shown in table 02.

The general mortality rate in elderly admitted to ICU was 24.5%. Non-survivors patients had higher APACHE II ($19.1 \pm 6.62 \times 11.0 \pm 4.25$, $p < 0.001$), more sepsis (61.2 vs. 26.9%, $p < 0.0001$), higher baseline creatinine ($1.43 \pm 0.95 \times 1.07 \pm 0.56$, $p = 0.007$), more AKI stage 3 (72.2 vs. 27.8%, $p < 0.001$), less pre renal AKI (8.2 vs. 58.3%, $p < 0.001$), longer ICU stay (11.3 ± 5.8 vs. 5.9 ± 2.8 , $p < 0.001$) and higher need for mechanical ventilation as well as need for noradrenaline use (17.2 vs. 42.8%, $p = 0.02$ and 46.9 vs. 20%, $p < 0.0001$, respectively). Survivors and non-survivors patients were similar in age, gender, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and AKI incidence (table 03).

Baseline creatinine (OR=1.97, $p = 0.018$), APACHE II (OR=1.29, $p < 0.0001$), sepsis (OR=1.87, $p < 0.0001$) and AKI stage 3 (OR=2.57, $p = 0.027$) were identified as predictors of death in logistic regression analysis (table 04).

Adjusting for variables age, sepsis and APACHE II, there was not significantly change the association between AKI stage 3 and mortality (figure 2). Given this finding and the limited number of deaths, only those 03 variables were included in the multivariable model to avoid over fitting (15).

Discussion

The current study of elderly patients admitted to the ICU from a Brazilian teaching hospital indicate that AKI is very frequent and suggest that AKI has an important impact on in-hospital mortality of geriatric patients.

The incidence of AKI is increasing over time and is most common in elderly individuals. This is due to many reasons, including elderly are more likely to have renal structural decline

and multiple comorbidities (3,18-23). Previous studies reported the incidence of AKI among geriatric patients ranged from 22 to 40%, with most patients having stage 1 disease (3-5,18–20). We found that 27% of geriatric patients had AKI and most of them had AKI stage 1, in agreement with the literature (21-23). The in-ICU mortality of geriatric AKI patients (48.1%) was higher than other studies (16–40%) (3, (3-5, 24). However, these studies also included elderly patients in general wards of the hospital and not only in ICUs.

In this study, the risk factors for AKI in elderly patients were higher APACHE II, presence of sepsis and higher baseline creatinine. Our findings are consistent with the previous studies performed in ICU in younger populations that have reported that AKI is more frequently observed in severe and septic patients [1,2,25-27).

There are few studies on AKI in elderly patients admitted to ICU from developing countries. In India, researchers also found that underlying chronic illness, presence of cardiac failure and sepsis were associated with AKI and poor outcome among the elderly population in a hospitalbased study (28). Researchers have shown that chronic kidney patients have chronic reduced glomerular filtration rates, leading to higher risk for AKI in concomitant diseases such as heart failure, sepsis, ischemic renal disease, and obstructive uropathy (5, 24).

In the present study, most of the elderly patients presented one or more concomitant diseases. The most frequently ones seen in these elderly AKI patients were cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and hypertension. These comorbidities were not identified as risk factor for AKI, probably because they were so frequent in studied population.

Sepsis (48.1%) was the main cause of elderly patients with AKI. This is similar to studies of younger AKI patients in ICU. However, it does not agree with previous studies on general elderly patients with AKI, which is frequently of multifactorial origin and often with an atypical presentation, which combines characteristics of pre-renal azotemia, ATN and obstructive AKI (29). According to literature, sepsis is a well-known risk factor for the development of AKI, occurring in approximately 19 % of patients with sepsis, 23 % of patients with severe sepsis, and in 51 % of patients with septic shock (30,31). AKI associated with sepsis remains a major challenge in ICU due to its common occurrence, the high costs of treatment and the unacceptably high mortality. Although physicians have a critical role in the management of patients with severe sepsis and septic shock, there are few studies about the incidence and outcome of elderly patients with sepsis in ICU (32). Whether the septic elderly AKI is different from younger patients needs to be further studied and clarified.

It is widely recognized that AKI leads to significant impact on morbidity, increased length of stay, hospital costs, and poorer outcomes among critically ill patients, but these findings are scarce in developing countries (1-5,16-18). Overall in-hospital mortality rates among critically ill patients are high, exceeding 50 % and reaching 80 %, depending on the clinical conditions, comorbidities and need for renal replacement therapy (RRT). However, few studies have examined the association between AKI and in-ICU mortality in elderly patients.

In accordance with other studies, we observed that the mortality rate of the elderly AKI patients was 48.1% and higher than that of the elderly patients without AKI, which was 15.7%. In a prospective study of elderly AKI patients (>60 years) also performed in Brazil, it was reported that the mortality rate of the elderly AKI patients was 54% (33). Kohli et al (12) in 2007, in a prospective study found a high mortality rate of 61% in the elderly patients with AKI (age >60 years) in a tertiary care center of India.

In this study, baseline creatinine, APACHE II, sepsis and AKI severity (stage 3) were identified as predictors of death in logistic regression analysis. It is similar to previous results reported in the literature.

APACHE II, SAPS II scores and SOFA scores are considered predictors for mortality in the elderly AKI patients (34). Previous studies also found that SOFA score of AKI patients had good discriminative power for ICU and hospital mortality (35). In the study of Varricatt et al. (36), statistically significant correlation was found between Liano (also referred to as ATN-ISI) score and mortality of AKI patients ($p < 0.001$).

Sural et al (37) showed that the mortality rate increased from 39% to 100% when the number of failed organs increased from two to five in elderly AKI patients. Kohli et al. (12) showed that sepsis and severity of illness were independent predictors of mortality in geriatric population.

Researchers believed that the high mortality rate in AKI is not explained by the underlying conditions alone. AKI appears to increase the risk of developing severe non-renal complications that lead to death and should not be regarded as a treatable complication of serious illness (38, 39).

In other previous study, researchers found older patients and patients with CKD, disease severity, and admission diagnoses in the infectious disease, respiratory, gastrointestinal, and malignancy had an increased risk for death (38,39).

In fact, elderly patients are prone to complicating sepsis, AKI and others diseases. And because of the old age, elderly septic AKI patients are easy to develop multiple organs dysfunction system (MODS) which will increase the mortality rate. Therefore, it is important to pay more attention to the treatment of sepsis and concomitant diseases of elderly AKI patients and prevent them from developing dysfunctions of other organs.

In recent years, the RIFLE, AKIN and KDIGO (1,5,14,17,18,40) criteria were developed to standardize the diagnosis of AKI and it gives a level of classification of AKI severity. According to previous literature, this study also showed significant difference in AKI stage between the elderly non-survivors AKI patients and the elderly survivors AKI patients.

Our study has its strength and weakness. It is among the few reports that evaluated the incidence and risk of AKI using new criteria for it in elderly patients admitted to ICU from developing countries. A high incidence of AKI among elderly AKI patients was detected and sepsis, higher APACHE II and CKD were identified as risk factors for AKI, serving as an explanation for the mechanisms between AKI and its negative impact on short-term mortality. However, the limitation lies in its focus on geriatric patients admitted to ICU, so that our findings might not be readily applicable to elderly AKI patients in general.

Finally, we concluded that the presence of AKI at admission of geriatric patients is associated with higher risk for in-ICU mortality, specifically in septic patients. Moreover, the risk of death was greater for patients with more severe AKI, suggesting more careful approaches to kidney protection are required in the management of older aged patients with sepsis. Further studies that examine larger populations are needed to confirm our findings.

Declarations section

Ethics

The study was approved by the ethics committee from Botucatu School of Medicine on 11 September 2014 (protocol number 33811114.0.0000.5411).

Acknowledgments:

Financial support provided by Fundação de Amparo a pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) grants.

Conflict of interest:

We, authors of 'Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: clinical features and outcome', declare that there is no conflict of interest for the past 3 years.

LGY received grant from FAPESP

Authors' Contributions:

DP, AB: substantial contributions to conception and design

LGY, BMS, EPR: acquisition of data

DP, LGY: analysis and interpretation of data

LGY, BMS, EPR: involved in drafting the manuscript

AB: revised the paper critically for important intellectual conten

DP: gave final approval of the version to be published. section.

Availability of data and materials statement section:

Spreadsheets attached in supporting files

References

1. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Clermont G, Kane-Gill SL, Handler SM, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:187-96.

2. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1135-42.
3. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:122-31.
4. Rosner ACMH, Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010;36:1454-64.
5. USRDS Annual Report. Acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:e97-108.
6. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol.* 1986;21:379-406.
7. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:278-85.
8. Pascual J, Liano F. Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:721-5.
9. Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med.* 2000;26:400-6.
10. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, Lucchi L, Borella P, Leonelli M, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 7):25-9.
11. Lameire N, Matthys E, Vanholder R, De Keyser K, Pauwels W, Nachtergaele H, et al. Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 2:316-22.
12. Kohli HS, Bhat A, Aravindan, Sud K, Jha V, Gupta KL, et al. Spectrum of renal failure in elderly patients. *Int Urol Nephrol.* 2006;38:759-65.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
15. Graubard BI, Korn EL. Predictive margins with survey data. *Biometrics.* 1999;55:652-9.
16. Medeiros P, Nga HS, Menezes P, Bridi R, Balbi AL, Ponce D. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19:859-66.

17. Lunyera J, Kilonzo K, Lewington A, Yeates K, Finkelstein FO. Acute kidney injury in low-resource settings: barriers to diagnosis, awareness, and treatment and strategies to overcome these barriers. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):834-40.
18. Wald R, McArthur E, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Garg AX, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):870-7.
19. Chao C-T, Lin Y-F, Tsai H-B, Wu V-C, Ko W-J. Acute kidney injury network staging in geriatric postoperative acute kidney injury patients: shortcomings and improvements. *J Am Coll Surg.* 2013;217(2):240-50.
20. Liu LF, Tian WH, Yao HP. Utilization of health care services by elderly people with National Health Insurance in Taiwan: the heterogeneous health profile approach. *Health Policy.* 2012;108:246-55.
21. Abdel-Rahman EM, Okusa MD. Effects of aging on renal function and regenerative capacity. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):15-20.
22. Chao C-, Wu V-C, Lai C-F, Shiao C-C, Huang T-M, Wu P-C, et al. Advanced age affects the outcome-predictive power of RIFLE classification in geriatric patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;82(8):920-7.
23. Ter CC, Tsai HB, Wu CY, Lin YF, Hsu NC, Chen JS. The severity of initial acute kidney injury at admission of geriatric patients significantly correlates with subsequent in-hospital complications. *Sci Rep.* 2015;5:1-9.
24. Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54:e47-51.
25. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1744-51.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* doi:10.1001/jama.2016.0287
27. Mahajan S, Tiwar S, Bhowmik D, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Factors affecting the outcome of acute renal failure among the elderly population in India: a hospital based study. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38:391-6.
28. Musso CG, Liakopoulos V, Ioannidis I, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Acute renal failure in the elderly: particular characteristics. *Int Urol Nephrol.* 2006;38:787-93.
29. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Jainszewski M, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8:R251-60.
30. Rangel-Frausto MS, Pitter D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA.* 1995;273:117-23.

31. Angus DC, Linde-Zwirbe WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
32. Sesso R, Roque A, Vicioso B, Stella S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:410-9.
33. Ahlstrom A, Kuitunen A, Peltonen S, Hynninen M, Tallgren M, Aaltonen J, et al. Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:262-8.
34. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915-21.
35. Varricatt VP, Rau NR, Attur RP, Baig WW. Validation of Liano score in acute renal failure: a prospective study in Indian patients. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:33-7.
36. Sural S, Sharma RK, Singhal MK, Kher V, Gupta A, Arora P, et al. Acute renal failure in an intensive care unit in India – prognostic factors and outcome. *J Nephrol.* 1999;12:390-4.
37. Mary VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Hanno U, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R154.
38. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *J Am Med Assoc.* 1996;275:1489-94.
39. Chao TC, Tsai HB, Wu CH, Hsu NC, Lin YF, Chen JS, et al. Cross-sectional study of the association between functional status and acute kidney injury in geriatric patients. *BMC Nephrol.* 2015;16:186.