



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

Durval Sampaio de Souza Garms

**O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e
prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de
vancomicina**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade
Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de
Mestre.

Orientadora: Prof^ª Associada Daniela Ponce

**Botucatu
2020**

Durval Sampaio de Souza Garms

O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e
prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de
vancomicina

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia
em Clínica Médica da Faculdade de Medicina
de Botucatu da Universidade Estadual Paulista
– UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profª Associada Daniela Ponce

Botucatu
2020

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

Garms, Durval Sampaio de Souza.

O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de vancomicina / Durval Sampaio de Souza Garms. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101002

1. Lesão renal aguda. 2. Marcadores bioquímicos.
3. Rins - Doenças. 4. Prevalência. 5. Estudos transversais.

Palavras-chave: Biomarcadores; Lesão renal aguda; NGAL; Nefrotoxicidade; Vancomicina.

Durval Sampaio de Souza Garms

O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de vancomicina

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profª Associada Daniela Ponce

Comissão Examinadora:

Profª Drª Daniela Ponce

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Dr Rogério Carvalho de Oliveira

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Drª Lia Junqueira Marçal

Universidade de São Paulo (USP)

Drª Tricya Nunes Vieira Bueloni

Hospital Estadual de Bauru (HEB)

Botucatu, 28 de fevereiro de 2020

Dedicatória

Aos meus pais Durval e Iara.

Que me ensinaram a importância da honestidade, persistência e humildade. Abdicaram de tempo, projetos pessoais e sacrificaram-se para que eu estivesse onde estou hoje. Me ensinaram o significado de gratidão e, por isso, sou eternamente grato a vocês!

Agradecimientos

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo da minha vida, e não apenas nestes últimos anos. Me iluminou com as escolhas que fiz, trilhando o caminho que me trouxe às maiores alegrias da minha vida.

À minha esposa Fabiana, com muito carinho, amor e gratidão. Sempre estive ao meu lado me apoiando e me dando força para vencer todas as dificuldades. Suportou a minha ausência em diversos momentos. Essa conquista também é sua, FÁ.

À minha orientadora Profª Drª Daniela Ponce pelos seus ensinamentos, disponibilidade e incentivo que foram fundamentais para que este projeto se realizasse. Não posso esquecer da sua grande contribuição para meu crescimento profissional. Admiro sua integridade, honestidade e dedicação.

Aos meus mestres da nefrologia: Prof. Dr. André Luis Balbi, Prof. Dr. Pasqual Barreti, Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, Profª. Drª. Jacqueline Caramori, Profª. Drª. Vanessa dos Santos Silva, Prof. Dr. Luis Gustavo, Prof. Dr. João Henrique Castro, Prof. Dr. Rogério Carvalho, Profª. Dra. Vanessa Banin, Profª. Drª. Dayana Bitencourt, que nos ensinaram a ser nefrologistas, conceito que vai além do conhecimento científico. Foram exemplos de postura ética e profissional, nos ensinando a cuidar dos nossos pacientes com muito respeito e dedicação. Sou muito grato a vocês!

Aos meus colegas de turma, Guilherme Palhares, Pâmela Falbo e Carol Lorejam, que tornaram nossos dias agradáveis e produtivos.

À toda equipe da diálise peritoneal e IRA, que me ajudaram na realização deste projeto, me ajudando em todo processo da coleta de dados.

À toda equipe multidisciplinar da nefrologia, enfermeiras, técnicas de enfermagem, nutricionistas, psicólogas e assistentes sociais, que me ajudou a enxergar a nefrologia além do contato médico-paciente.

Às secretárias da diálise que são fundamentais para o serviço não parar, resolvendo todas as burocracias mas também nos ajudando a organizar eventos, refeições e festas em diversas ocasiões.

Aos pacientes, desde aqueles passageiros vistos em uma consulta e outra, até aqueles que mesmo com a distância nos trás boas memórias e saudades.

À toda minha família, Gabriela minha irmã querida, meus cunhados Fernando e Priscila, meu sogro Moisés, minha sogra Júlia e meus sobrinhos Lívia e Francisco, que mesmo distantes comemoram as minhas conquistas e me incentivam a continuar pelo caminho que escolhi com tanta alegria e amor.

Resumo

RESUMO – A prevalência da Lesão Renal Aguda (LRA) associada ao uso da vancomicina é muito variável e diferentes fatores relacionados ao paciente e ao tratamento (tempo e dose) podem potencializar a ocorrência da nefrotoxicidade. Estudos relacionaram o desempenho de biomarcadores urinários como preditores diagnósticos e prognósticos de LRA na insuficiência cardíaca (ICC), no pós-operatório de cirurgia cardíaca e na sepse, porém, pouco se sabe sobre o desempenho dos novos biomarcadores na LRA associada ao uso da vancomicina. **OBJETIVO:** Avaliar o papel dos biomarcadores urinários NGAL, KIM-1, IL-18, IGFBP7 e TIMP-2 como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA associada ao uso de vancomicina em pacientes hospitalizados. **MÉTODOS:** Realizado estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes em uso de vancomicina, internados em hospital público universitário de julho de 2018 a maio de 2019. Excluídos pacientes com LRA de qualquer etiologia previamente ao início da vancomicina, instáveis hemodinamicamente, portadores de DRC estágio 5 e com incapacidade na coleta de urina. Foram coletadas amostras urinárias para a dosagem dos biomarcadores a cada 48h após a introdução de vancomicina. **RESULTADOS:** Analisados 94 pacientes, com prevalência de LRA de 24.5%, que ocorreu, em média 11 dias após o início da vancomicina. LRA KDIGO 1 foi a mais frequente (61%) e a mortalidade geral foi 8.7%. Ao analisar a população quanto a presença ou não de LRA, os grupos foram semelhantes quanto ao sexo, local e tempo de internação, dose e tempo de uso da vancomicina. Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram maior idade ($p=0.01$), infecção como a principal causa de internação ($p=0.002$), maior prevalência de HAS ($p=0.001$), maior creatinina (Cr) à admissão ($p=0.001$), maior vancocinemia entre 48–96h ($p=0.006$), 96–144h ($p=0.037$), 144–192h ($p=0.003$) e 192–240h ($p=0.016$). Em relação aos biomarcadores urinários, os pacientes com LRA apresentaram maiores níveis de IL-18 entre 144-92h ($p=0.027$), KIM-1 entre 96-144h ($p=0.005$), NGAL nas primeiras 48h, 96–144h e 144-192h ($p=0.04$, $p=0.031$, $p=0.012$, respectivamente). À regressão logística foram identificados como preditores de LRA, a creatinina à admissão (OR 6,6 IC 1,16-38,22 $p=0,03$), a vancocinemia entre 48-96h (OR 1,09 IC 1.001-1.18 $p=0,04$), 96-144h (OR 1,18 IC 1,04–1,40 $p=0,04$) e NGAL nas primeiras 48h (OR 1,123, IC 1,096-1,290, $p=0,03$). Também foram identificados como fatores prognósticos de não recuperação da função renal à regressão logística, o tempo de uso de vancomicina (OR 4,61 IC 1,11-22,02 $p=0,03$), e os biomarcadores de parada de ciclo celular TIMP-2 e IGFBP-7 normalizados pela creatinina urinária de 144-192h (OR 1,33 IC 1,10-1,62 $p=0,02$, OR1,19 IC 1,09-1,39 $p=0,04$, respectivamente), assim como o seu produto entre 48 e 96 h (OR 1,26 , IC 1,092-1,543, $P=0,03$). **CONCLUSÃO:** A LRA por vancomicina foi frequente em pacientes não críticos hospitalizados. Creatinina à admissão, vancocinemia entre 2 e 6 dias e NGAL nas

primeiras 48h, foram identificados como preditores da LRA associada ao uso de vancomicina. NGAL e vancocinemia antecederam o diagnóstico de LRA em pelo menos 9 dias. O tempo de uso de vancomicina, os biomarcadores de parada de ciclo celular TIMP-2 e IGFBP-7 normatizados pela creatinina urinária associaram-se a não recuperação da função renal no momento da alta hospitalar.

Palavras-chave: Biomarcadores; NGAL; KIM-1; IL-18, IGFBP7 e TIMPS-2, Lesão Renal Aguda; Nefrotoxicidade; Vancomicina.

ABSTRACT: The prevalence of acute kidney injury (AKI) related to vancomycin is variable and different risk factors related to the patient and the treatment (time and dose) may potentiate the occurrence of nephrotoxicity. Studies related the performance of urinary biomarkers as predictors of diagnostic and prognostic AKI in congestive heart failure (CHF), in the postoperative period of cardiac surgery and in sepsis, however, little is known about the performance of the new urinary biomarkers in vancomycin related AKI. **OBJECTIVE:** This study evaluated the role of urinary biomarkers NGAL, KIM-1, IL-18, IGFBP7 and TIMP-2 as predictors of diagnostic and prognostic of vancomycin related AKI in inpatients. **METHODS:** An observational, cohort, prospective study of inpatients on vancomycin, admitted to a public university hospital from July 2018 to May 2019. Patients were excluded in this study if they have pre-existing AKI of any etiology or chronic kidney disease G5 category before vancomycin therapy, hemodynamic instability, or inability to collect urine. **RESULTS:** In the analysis of 94 patients, the prevalence of AKI was 24.5%, which occurred, on average, 11 days after the first dose of vancomycin. KDIGO AKI stage 1 was the most frequent (61%) and the general mortality was 8.7%. When analyzing the population as to the presence or absence of AKI, groups were similar in terms of sex, ward and length of hospital stay, dose and time of use of vancomycin. Patients who developed AKI were older ($p=0.01$), infection as the main cause of hospitalization ($p=0.002$), higher prevalence of hypertension ($p=0.001$), higher creatinine on admission ($p=0.001$), higher seric vancomycin between 48-96 hours ($p=0.006$), 96-144 hours ($p=0.037$), 144-192 hours ($p=0.003$) and 192-240 hours ($p=0.016$). Regarding urinary biomarkers, the patients who developed AKI had higher levels of IL-18 between 144-192h ($p=0.027$), KIM-1 between 96-144 hours ($p=0.005$), NGAL in the first 48 hours, 96-144 hours and 144-192 hours ($p=0.04$, $p=0.031$, $p=0.012$, respectively). Logistic regression identified as predictors of AKI, creatinine on admission (OR 6.6, CI 1,16-38,22, $p=0.03$), seric vancomycin between 48-96 hours (OR 1,09 IC 1,001-1,18 $p=0,04$), 96-144h (OR 1,18, CI 1,04-1,40, $p=0.04$) and NGAL in the first 48 hours (OR 1,123, CI 1,096-1,290, $p=0.03$). We also identified as prognostic factors for non-recovery of renal function, vancomycin use time (OR 4,61 CI 1,11-22,02 $p=0,03$), seric vancomycin between 192-240 hours (OR 1,02 CI 0,98-1,06 $p=0,26$), and cell cycle arrest biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7 normalized by urinary creatinine between 144-192 hours (OR 1,33 CI 1,10-1,62 $p=0,02$, OR 1,19 CI 1,09-1,39 $p=0,04$, respectively). **CONCLUSION:** Vancomycin induced AKI was frequent in non-critical inpatients. Creatinine on admission, seric vancomycin between 2 and 6 days and NGAL in the

first 48 hours, were identified as predictors of vancomycin induced AKI. NGAL and seric vancomycin preceded the diagnosis of AKI at least 9 days. The time of use of vancomycin, the biomarkers of cell cycle arrest TIMP-2 and IGFBP-7 standardized by urinary creatinine were associated with non-recovery of renal function at discharge.

Key words: Biomarkers; NGAL; KIM-1; IL-18, IGFBP7 e TIMPS-2, Acute Kidney Injury; Nephrotoxicity; Vancomycin.

Sumário

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS	22
Objetivos principais	22
Objetivos secundários:	22
4. PACIENTES E MÉTODOS	23
4.1 Pacientes.....	23
4.2 Métodos.....	23
4.2.1 Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo:.....	23
4.2.2 Dosagem do NGAL, KIM-1, IL-18, IGFBP7, TIMP-2 e CrU	24
4.2.3 Definições	25
4.2.4 Cálculos.....	26
4.3 Análise Estatística	26
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÃO:	43
Referências.....	44
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	49
ANEXO 2 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL.....	53
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	55

Introdução

1.INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma condição que afeta a função e estrutura renal. É definida como uma queda repentina da função renal ocorrida de horas a dias, com consequente acúmulo de produtos nitrogenados, distúrbio hidroeletrólítico e ácido-básico, imunossupressão e disfunção de outros órgãos. Essa diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser temporária com recuperação total ou parcial, ou permanente¹⁻⁴.

É uma situação clínica comum e importante de ser reconhecida, pois mesmo pequenas alterações na função renal são fatores de risco independentes para mortalidade e progressão para doença renal crônica (DRC). A prevalência de LRA é maior nas populações de ambiente hospitalar (5 a 7%) do que na comunidade (0,4 – 0,9%), podendo atingir 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). A mortalidade geral é aproximadamente 50% dos pacientes hospitalizados, podendo chegar a 80% dos pacientes críticos^{2,3}.

A LRA possui múltiplas etiologias podendo ser causada por hipofluxo renal, lesão do parênquima renal e obstrução do sistema coletor. A principal etiologia é a necrose tubular aguda decorrente de isquemia, seguida da nefrotoxicidade. Dentre as drogas nefrotóxicas, destaca-se a vancomicina^{5,6}.

A vancomicina é um antibiótico chave no tratamento de infecções graves por germes gram positivos, tendo sido introduzida na prática clínica em 1956. Trata-se de glicopeptídeo bactericida com peso molecular de 1446 Da, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da síntese da parede celular, com eliminação quase exclusivamente renal, sendo aproximadamente 5 a 8% de seu clearance extra-renal, possivelmente por conjugação hepática⁶.

Doses elevadas de vancomicina, associadas a condição de inflamação sistêmica e insultos isquêmicos no paciente infectado, aumentam o risco de nefrotoxicidade, que ocorre 4 a 8 dias após o início do uso, cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, indubitavelmente, cursa com consequente piora do prognóstico desses paciente⁶.

Estudos experimentais sugerem que a nefrotoxicidade da vancomicina ocorre no túbulo proximal consequente a processo inflamatório, estresse oxidativo e lesão mitocondrial. O estresse oxidativo induzido pela droga pode levar a isquemia tubular e dano túbulo intersticial agudo, como evidenciado em estudos prévios por meio do aumento da excreção urinária de malondialdeído (MDA) e N-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG). Pelo fato da droga prejudicar a função mitocondrial das células tubulares renais e aumentar o consumo de oxigênio destas, a

isquemia tubular renal e as ações oxidantes são atualmente consideradas os principais mecanismos para esta nefrotoxicidade^{6,7}.

A incidência de nefrotoxicidade por vancomicina varia muito entre os diferentes estudos, podendo atingir até 40% e existem diferentes fatores que podem acelerar ou potencializar a ocorrência da nefrotoxicidade, os quais podem estar relacionados ao paciente e/ou à droga. Dentre os fatores associados ao paciente, destacam-se, principalmente, a idade avançada, a função renal diminuída, a desidratação, a redução da massa renal e a vigência de sepse, enquanto que entre os fatores de risco relacionados à droga encontram-se a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B, vasopressores e meios de contraste intravenosos; a longa duração do tratamento e a dosagem sérica elevada^{6,7}.

Recomenda-se que a monitorização do nível sérico da vancomicina seja realizada em pacientes com alto risco de disfunção renal, criticamente doentes, naqueles que estejam recebendo doses altas da medicação ou em tratamento por mais de 5 dias. Deve ser realizada quando a vancocinemia atinge o estado de equilíbrio, ou seja, após um mínimo de três doses infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas e, para garantir o estado de “vale”, deve-se coletar a amostra imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira^{6,7}.

Bosso e cols⁸, em estudo multicêntrico prospectivo que avaliou 288 pacientes em uso de vancomicina, mostraram associação entre incidência de nefrotoxicidade e concentrações mínimas de vancomicina. LRA ocorreu em 29,6% dos pacientes com níveis séricos superiores a 15mg/L e em 8,9% do grupo de pacientes com níveis inferiores a 15mg/L.

Apesar das concentrações elevadas serem causa de preocupação, recomenda-se manter o nível da vancomicina no período de vale (imediatamente antes da administração da próxima dose) sempre acima de 10mg/L, para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e minimizar o risco do insucesso do tratamento. Em situações mais graves tais como presença de bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial, o nível de vale deve ser mantido entre 15 e 20mg/L, sendo recomendado que pacientes com nível acima de 20mg/L sejam monitorados quanto à função renal⁷.

Alguns autores, entretanto, ainda questionam se os altos níveis séricos de vancomicina são causa (devido à elevada concentração sérica) ou consequência (acúmulo da droga devido à função renal prejudicada) da LRA⁹. Em publicação recente¹⁰, pesquisadores do Reino Unido avaliaram uma coorte retrospectiva de 1430 pacientes graves que utilizaram vancomicina. A análise multivariada do estudo identificou como fatores de risco independentes associados à

nefrotoxicidade por vancomicina o uso prolongado do antibiótico, o uso concomitante de vasopressores e níveis séricos da droga entre 15 e 20mg/L.

Alterações na creatinina (Cr) sérica e no débito urinário ainda são o padrão para o reconhecimento da LRA. Atualmente, a LRA é definida de acordo com os critérios definidos pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012¹¹, estabelecendo um aumento na creatinina sérica de pelo menos 0,3mg/dl em um intervalo de 48 horas, ou um aumento de 1,5 vezes da creatinina basal ocorrida em um período de 7 dias, ou uma redução do volume urinário menor que 0,5 ml/kg/h por 6 horas.

Entretanto, sabidamente, a creatinina e o débito urinário sofrem influências de fatores como massa muscular, hipercatabolismo, drogas, estado de hidratação, sexo e idade, podendo retardar o diagnóstico da LRA. Ainda, LRA pode estar presente mesmo na ausência de aumento na creatinina plasmática devido à reserva funcional renal ou à secreção tubular de creatinina. Essas limitações para o uso da creatinina sérica impulsionaram pesquisas para a descoberta de novos biomarcadores mais sensíveis, específicos e precoces no diagnóstico e prognóstico da LRA, entre eles os marcadores de lesão tubular NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP2 e IGFBP7.

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 elevada em pacientes com infecção do trato urinário⁴⁷.

Muitos estudos têm validado o NGAL como preditor específico, sensível e precoce de LRA após cirurgia cardíaca, administração de contraste e na sepse, porém nenhum estudo ainda foi realizado sobre sua associação com a nefrotoxicidade pela vancomicina^{12,13,14}.

A Molécula de Lesão Renal tipo 1 (KIM-1, Kidney Injury Molecule-1) é uma glicoproteína transmembrana, que normalmente é minimamente detectada nos tecidos renais ou na urina. Entretanto, diante de fatores lesivos ao tecido renal, a KIM-1 é produzida e se expressa intensamente na membrana apical das células desdiferenciadas do túbulo proximal. O seu

ectodomínio sofre clivagem proteolítica, sendo liberado dentro da luz dos túbulos e podendo, portanto, ser detectado na urina¹⁵.

Após dano isquêmico ou exposição à nefrotoxina, células mortas são liberadas na luz dos túbulos determinando sua posterior obstrução e piorando a lesão renal. A estrutura da KIM-1 sugere seu envolvimento em processos de adesão de superfície epitelial e atribui-se a ela o reconhecimento pelas células epiteliais de células mortas e debris apoptóticos. Associa-se à KIM-1, portanto, papel no processo de regeneração após a lesão epitelial e atuação como receptor de limpeza para a remoção destas células mortas do lúmen tubular por meio de fagocitose.

Estudos publicados a partir de 2002 passaram a identificar a KIM-1 como um biomarcador de LRA em seres humanos, notadamente nos indivíduos com diagnóstico de necrose tubular aguda, associando-se a detecção urinária da KIM-1 a processos de isquemia renal, de maneira precoce¹⁶.

Alguns trabalhos evidenciaram que a KIM-1 está associada ao diagnóstico precoce de LRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e à exposição a nefrotoxinas (contraste), nas quais as elevações das dosagens urinárias foram observadas antes das alterações da creatinina¹⁷. Entretanto, não há estudos que avaliaram o papel do KIM-1 na LRA associada ao uso da vancomicina.

Além do seu papel como biomarcador precoce da LRA, alguns estudos têm associado níveis elevados de KIM-1 urinária a prognósticos desfavoráveis, tais como, a necessidade de diálise nos pacientes com LRA estabelecida e mortalidade¹⁸.

A citocina Interleucina-18 (IL-18) é um importante mediador da LRA isquêmica. A ativação de seu precursor ocorre no túbulo renal proximal através da via das caspases. Seus níveis urinários aumentados tem uma sensibilidade e especificidade > 90% para o diagnóstico, pouco se elevando em situações como azotemia pré-renal, infecção do trato urinário, doença renal crônica e síndrome nefrótica¹⁹.

Uma metanálise de 2013 mostrou que a IL-18 urinária foi preditor de LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca, em pacientes internados em unidades de terapia intensiva e em pacientes internados em unidades coronarianas²⁰.

Em pacientes submetidos a bypass cardiopulmonar, os níveis aumentados de IL-18 urinários já estavam presentes após 6 a 8 horas do procedimento, enquanto o aumento na creatinina sérica só ocorreu após 12 a 48 horas²¹. Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva por síndrome do desconforto respiratório agudo, o aumento dos níveis de IL-18 não foi apenas preditor de LRA em 24 e 48 horas, mas também de mortalidade²².

Insuline-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) é um biomarcador de parada do ciclo celular que se eleva após lesão de célula tubular renal. Foi mostrado que a associação com o tissue inhibitor of metaloproteinase 2 (TIMP-2) potencializa seu papel como preditor diagnóstico de LRA em pacientes críticos²³. Além de prever a ocorrência de LRA, a associação destes biomarcadores prediz desfechos em longo prazo após a LRA²⁴, como recuperação renal²⁵, necessidade de diálise ou recuperação após transplante renal²⁶.

Wang et al, em recente estudo prospectivo que recrutou 57 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e avaliou a associação do IGFBP7 e TIMP-2 após 4 horas do procedimento como preditora de LRA, e mostrou que 20 (35%) desenvolveram LRA, dos quais 6 (11%) encontravam-se nos estágios 2 e 3 segundo a classificação do KDIGO. A área sob a curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC) após 4 horas da admissão na UTI coronariana foi de 0.80 (IC 95%: 0,68-0,91) para a instalação da LRA e 0.83 (IC 95%: 0.68-0.96) para LRA KDIGO 2 e 3²⁷.

Duas metanálises recentes mostraram que o IGFBP7 em associação com TIMP-2 pode ser utilizado como biomarcador precoce na LRA, porém, dada a significativa heterogeneidade dos estudos incluídos, os pesquisadores deveriam estar atentos às utilidades e limitações deste biomarcador na prática médica^{28,29}.

Poucos estudos foram realizados para prever LRA através de biomarcadores no contexto da nefrotoxicidade pelo uso de antibióticos.

Luo et al, não conseguiram mostrar precocidade no diagnóstico de LRA por meio da dosagem de NGAL e KIM-1 em ratos que receberam altas doses de gentamicina³⁰.

Já estudo realizado por J.E. McDuffie et al³¹ evidenciou que os biomarcadores urinários NGAL, Albumina, Cistatina C, KIM-1 e Osteopontina elevaram-se precocemente e detectaram LRA em ratos submetidos a injeções intravenosas de anfotericina B.

Desta forma, o propósito deste estudo foi avaliar o papel dos biomarcadores urinários NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2 e IGFBP7 como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA associada à vancomicina em pacientes hospitalizados.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que a LRA é um fator de risco independente para mortalidade e progressão para DRC e a nefrotoxicidade é a segunda principal causa de LRA, sendo a vancomicina um importante agente de tal agressão, justifica-se a realização deste estudo, que ao acompanhar pacientes não críticos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), pretendeu identificar precocemente a LRA associada à vancomicina, assim como prever seu prognóstico, através do emprego de biomarcadores coletados ao longo do curso do antimicrobiano.

Uma vez identificado o papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA, medidas clínicas poderão ser adotadas como ajuste da dose da droga, monitorização de seus níveis séricos, suspensão ou a não introdução de outras drogas nefrotóxicas, afim de atenuar a morbimortalidade da LRA.

3. OBJETIVOS

Objetivos principais

- Avaliar a eficácia do uNGAL, do uKIM-1, uIL-18, uTIMP-2 e uIGFBP7 como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA nefrotóxica associada à vancomicina

Objetivos secundários:

- Avaliar a incidência e identificar os fatores de risco para a LRA nefrotóxica associada à vancomicina
- Analisar a eficácia da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica da LRA e mortalidade desses pacientes.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Realizado estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes em uso de vancomicina, não críticos, internados no HC-FMB no período de Julho de 2018 a Maio de 2019 de modo diário e ininterrupto.

Foram analisados 198 pacientes, dos quais 94 foram incluídos e 104 excluídos.

Foram excluídos os pacientes em processo de instalação ou recuperação de LRA de qualquer etiologia previamente ao início da vancomicina, pacientes críticos com choque de qualquer etiologia e/ou necessidade de vasopressores, portadores de DRC estágio 5 (Clearance de creatinina (Clcr) < 15 ml/min) e incapacidade na coleta das amostras urinárias.

Este estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição para análise e iniciado apenas após sua aprovação (protocolo 2.931.887) (**anexo 1**)

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo:

Os dados dos pacientes foram coletados pelo mesmo observador, por meio de consultas ao paciente e ao seu prontuário médico, desde o início da vancomicina até seu desfecho (alta ou óbito).

A partir das informações clínicas e laboratoriais obtidas, foi elaborado um protocolo (anexo 2) que constou de:

- Dados de identificação dos pacientes: sexo, idade, peso, comorbidades (HA, DM, cardiopatias), foco infeccioso, escore específico para LRA por NTA (ATN-ISS) nos casos de LRA.

- Evolução de enfermagem:
 - Sinais vitais
 - Presença de diurese
 - Data do início da vancomicina
 - Tempo de uso da vancomicina

- Nível sérico da vancomicina

- Avaliação da função renal por meio da:

- Dosagem da creatinina sérica e verificação de débito urinário realizados diariamente até o desfecho (alta ou óbito)

- Dosagem do uNGAL, uKIM-1, uIL-18, TIMP-2 e uIGFBP7 realizada a cada 48-72h a partir do primeiro dia do uso da vancomicina, até o término da antibioticoterapia.

- Desfecho do paciente: Alta ou óbito

- Recuperação renal completa, parcial ou ausente
- Necessidade de diálise (indicação e modalidade)
- Tempo de internação hospitalar

4.2.2 Dosagem do NGAL, KIM-1, IL-18, IGFBP7, TIMP-2 e CrU

O uNGAL, u KIM-1, uIL-18, u TIMP-2 e uIGFBP7 foram dosados utilizando kit importado com a tecnologia LUMINEX-xMAP com leitura em aparelho MagPix. Os tubos de coleta de urina foram devidamente identificados com o número de alocação do paciente, e na ordem seqüencial das coletas realizadas para cada paciente investigado e foram encaminhados à Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) para centrifugação e armazenamento até o transporte para a unidade analítica. As amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por 5 minutos e armazenadas a -80°. A UNIPEX possui infraestrutura adequada para o armazenamento do material até seu envio ao laboratório analítico, momento em que as matrizes biológicas foram congeladas e acondicionadas em caixas devidamente identificadas, mantidas em isopor lacrado contendo quantidade suficiente de gelo seco, incluindo fundo até cobertura das caixas, para garantir a integridade das amostras durante a viagem da UNESP/Botucatu até entrega do material/documentação no Laboratório de Investigação Médica (LIM) da Faculdade de Medicina da USP.

A dosagem dos BMs urinários foi realizada através da tecnologia LUMINEX-xMAP com leitura em aparelho MagPix (MerckMillipore, Austin, Texas, USA), utilizando três kits:

- Bio-Plex Pro RBM human kidney toxicity PANEL 1 (Bio-Rad Laboratories, Berkeley, Califórnia, USA): Cal, Clus, GST- π , IL-18, KIM-1, MCP-1;
- Bio-Plex Pro RBM human kidney toxicity PANEL 2 (Bio-Rad Laboratories, Berkeley, Califórnia, USA): μ Alb, B2M, CC, NGAL, OPN e TFF3;

- MILLIPLEX® MAP Custom Human 2-plex Magnetic Bead Panel (EMD MerckMillipore, Saint Louis, Missouri, USA): TIMP-2 e IGFBP-7.

Amostras de urina de 06 pacientes foram repetidas em quintuplicata para avaliação da reprodutibilidade dos ensaios. O coeficiente de variação intra e inter-ensaio obtido foi de 15% e 20%, respectivamente.

As dosagens de creatinina séri foram realizadas com o kit CREJ2 (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) pela metodologia de Jaffé no aparelho Cobas C111 (Roche Instrument Center, Rotkreuz, Suíça).

O kit NephroCheck® é um teste rápido no qual se dosa a concentração do BM TIMP-2, multiplica-se pelo valor do BM IGFBP-7 e divide-se o resultado por 1000. As concentrações acima de 0,3 (ng/mL)/1000 são consideradas positivas para o teste.

Além das dosagens das concentrações dos BMs, analisamos, também, o desempenho dos marcadores que compõem o kit NephroCheck® e sua relação.

4.2.3 Definições

1. Lesão Renal Aguda: Definida segundo os critérios do KDIGO de 2012, sendo o aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 24 horas OU, aumento da creatinina sérica de 1,5 vezes a creatinina basal dentro de 7 dias OU, redução do débito urinário para $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas¹¹.

2. Classificação da LRA¹¹:

Estádio I: Aumento da creatinina sérica de 1,5 – 1,9 vezes OU, redução do débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por 6 a 12 horas

Estádio II: Aumento da creatinina sérica de 2 – 2,9 vezes OU, redução do débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por ≥ 12 horas

Estádio III: Aumento da creatinina sérica ≥ 3 vezes OU, aumento da creatinina sérica ≥ 4 mg/dl desde que preencha critérios para diagnóstico de LRA OU, necessidade de suporte renal agudo OU, redução do débito urinário $< 0,3$ por ≥ 24 horas OU, anúria por 12 horas.

3. Recuperação da função renal: avaliada pela relação da creatinina de referência com a creatinina de 28 dias após alta hospitalar (Cr referência/Cr em 28 dias) e classificada como completa se acima de 0,9, parcial se entre 0,5 e 0,9 e ausente se valores abaixo de 0,5³⁴.

4. Vancocinemia: coleta da amostra imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira^{25,26}. Apesar dos questionamentos quanto ao nível terapêutico e tóxico da vancocinemia, bem como dos achados em estudos observacionais^{23,24}, as seguintes definições foram incorporadas no HC-FMB:

Nível subterapêutico: <15mg/L

Nível terapêutico: entre 15 e 20mg/L, principalmente para situações graves como bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial

Nível tóxico: >20mg/L

4.2.4 Cálculos:

Escore ATN-ISS= 0,032 (idade em décadas) - 0,086 (sexo) - 0,109 (nefrotoxicidade) + 0,109 (oligúria) + 0,116 (hipotensão) + 0,122 (icterícia) + 0,150 (coma) - 0,154 (consciência) + 0,182 (respiração assistida) + 0,21

Onde:

- Sexo: 1 para masculino e 0 para feminino
- Hipotensão: PA sistólica < 100 mmHg por mais de 10 h, independente do uso de drogas vasoativas
- Icterícia: se bilirrubina total > 2 mg/dl
- Foi considerado, para cada item, exceto sexo e idade: sim= 1; não= 0

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral, considerando que a diferença de valor urinário dos biomarcadores entre a população com e sem LRA será relevante se for igual a pelo menos 5 ug/ml, erro alfa de 0,05, poder de estudo de 80% e supondo-se desvio-padrão de 8 ug/ml, sendo necessário 80 pacientes.

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação e sua análise foi feita com auxílio do programa estatístico IBM SPSS Statistics 24.0. Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico e a significância estatística foi de 5% (p<0.05)

Inicialmente foi feita análise descritiva de todos os pacientes acompanhados no período, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de

freqüência para as variáveis categóricas. Foi então estabelecido 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, o Teste t para esta variável e as variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para esta variável e as variáveis não paramétricas . Após, foi realizada análise multivariada, através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos Odds Ratio (OR), sendo 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 recuperação da função renal.

5. RESULTADOS

Analizados 94 pacientes, praticamente sem dados faltosos, com prevalência de LRA de 24,5%, que ocorreu, em média 11 ± 3 dias após o início da vancomicina. Houve predomínio de sexo masculino (67%), idade de $51,1 \pm 15,5$ anos e a maioria dos pacientes estava internada em enfermarias (82,9%). Foram excluídos 104 pacientes, principalmente por apresentarem LRA antes de 48 h da introdução da vancomicina (81 pacientes) ou pela dificuldade de coleta urinária (23 pacientes). Noventa e um pacientes (96,8%) tiveram vancocinemia coletada de forma sequencial e todos tiveram pelo menos uma creatinina coletada durante o uso do antibiótico.

LRA KDIGO 1 foi a classificação mais frequente (61%) e a mortalidade geral foi 8.7%. Ao analisar a população quanto a presença ou não de LRA, os grupos foram semelhantes quanto ao sexo, local e tempo de internação, dose e tempo de uso da vancomicina. Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram maior idade ($p=0.01$), infecção como a principal causa de internação ($p=0.002$), maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ($p=0.001$), maior creatinina à admissão ($p=0.001$), maior vancocinemia entre 48 – 96h ($p=0.006$), 96– 144h ($p=0.037$), 144–192h ($p=0.003$) e 192–240h ($p=0.016$), conforme mostra a tabela 1.

Em relação aos biomarcadores urinários, os pacientes com LRA apresentaram maiores níveis de IL-18 entre 144-192h ($p=0.027$), KIM-1 entre 96-144h ($p=0.005$), NGAL até 48h, entre 96-144h e 144-192h ($p=0.04$, $p=0.031$, $p=0.012$, respectivamente).

Quando normalizados pela creatinina urinária, os pacientes com LRA apresentaram maiores níveis de IL-18 entre 144-192h ($p=0.03$), NGAL até 48h e entre 144-192h ($p=0.008$, $p=0.05$, respectivamente), conforme mostram as tabelas 2 e 3.

À regressão logística foram identificados como preditores de LRA, a creatinina na admissão (OR 6,6 IC 1,16 - 38,22, $p=0,03$), a vancocinemia entre 48-96h (OR 1,09, IC 1,001 – 1,18, $p=0,048$), entre 96-144h (OR 1,19 IC 1,004 – 1,40 $p=0,04$), vancocinemia entre 192-240h (OR 1,06 IC 1,005 – 1,126 $p=0,032$) e NGAL nas primeiras 48h (OR 1,123, IC 1,096-1,29, $p=0,03$), conforme mostra a tabela 4.

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes internados quanto à presença ou não de LRA.

Variáveis	Sem LRA (n=71)	Com LRA (n=23)	p
Idade (anos)	47,1±14,5	57,13±18,6	0,01
Sexo (masculino) %	46 (64,8)	17 (74)	0,42
Creatinina à admissão (mg/dl)	0,81±0,24	1,09 ±0,24	0,001
Creatinina máxima (mg/dl)	0,98±0,6	2,15±1,6	<0,001
Creatinina final (mg/dl)	0,74±0,47	1,37±0,86	<0,001
Local de internação (%)			0,144
Ortopedia	10 (14,1)	1 (4,3)	
Neurologia	9 (12,7)	0 (0)	
Clínica Médica	9 (12,7)	4 (17,4)	
UTI	10 (14,1)	6 (26)	
Vascular	3 (4,2)	3 (13)	
Outras	30 (42,2)	9 (39,1)	
Comorbidades (%)			
HAS	20 (28,2)	15 (65,2)	0,001
DM	17 (24)	10 (43,5)	0,072
DRC	4 (5,6)	1 (4,3)	0,811
DAOP	4 (5,6)	0 (0)	0,245
DCV	8 (11,3)	5 (21,7)	0,206
Neoplasia	14 (19,7)	2 (8,7)	0,222
Tabagismo	15 (21,1)	8 (34,8)	0,186
Outras	29 (40,8)	7 (30,4)	0,372
Diagnóstico da internação			
Infecção	26 (36,6)	10 (43,5)	0,11
Cardiovascular *	5 (7)	8 (34,8)	0,002
Pós-operatório	7 (9,9)	0 (0)	0,21
Outras	33 (46,5)	5 (21,7)	0,07
Tempo de internação (dias)	34,5±33,8	33,6±10,94	0,9
Tempo de uso de vancomicina (dias)	14,7±9,6	17,3±7,04	0,248
Dose/dia de vancomicina (g)	2,5±1,9	2,24±1,1	0,488
Vancocinemia T0-2 (mg/L)	14,5±9,3	18,3±15	0,158
Vancocinemia T2-4 (mg/L)	15,4±8,9	21,7±9,7	0,006
Vancocinemia T4-6 (mg/L)	17,1±10	24,2±19	0,037
Vancocinemia T6-8 (mg/L)	16,5±9,1	24,3±7,7	0,003
Vancocinemia T8-10 (mg/L)	17,5±9,6	28,4±18,5	0,016
Vancocinemia T10-12 (mg/L)	21,3±16,6	32,4±27	0,161
Vancocinemia T12-14 (mg/L)	14,2±5,6	17,9±8,9	0,32
Desfecho			
Óbito	6 (8,4)	2 (8,7)	0,971

Tabela 2 - Distribuição dos valores dos biomarcadores urinários de acordo com o momento da coleta e a presença ou não de LRA

Biomarcador urinário	Sem LRA n=71	Com LRA n=23	p
IL-18 (pg/mL)			
1 (até 48h)	203,14±119,27	260,45±191,44	0,628
2 (48-96h)	156,55±89,8	167±118,12	0,876
3 (96-144h)	360,5±208,7	191±147,8	0,7
4 (144-192h)	98,68±52,54	256,7±160,11	0,027
KIM-1 (pg/mL)			
1 (até 48h)	1200,3±139,4	1296,3±139	0,775
2 (48-96h)	993,4±268,1	1121,7±267,6	0,589
3 (96-144h)	992,8±231,4	1819,6±732,4	0,005
4 (144-192h)	943,7±109,2	1052,8±108,1	0,763
NGAL (pg/mL)			
1 (até 48h)	262231,2±58761,7	512318,1±86358,1	0,04
2 (48-96h)	229093,1±68387,1	551322,9±71837,9	0,199
3 (96-144h)	374802,7±73533,1	818381,7±99995,8	0,031
4 (144-192h)	152625,9±49233,3	779942,2±91962,5	0,012
TIMP-2 (ng/mL)			
1 (até 48h)	17,4±6,3	15,1±4,9	0,715
2 (48-96h)	13,5±8,4	15,5±3,7	0,636
3 (96-144h)	13,6±3,3	18,1±3	0,437
4 (144-192h)	16,3±3,0	37,7±8,2	0,168
IGFBP-7 (ng/mL)			
1 (até 48h)	141,2±13,1	103,4±86,1	0,145
2 (48-96h)	136,4±17	165,2±113,6	0,315
3 (96-144h)	130,4±16,5	140,3±113,7	0,729
4 (144-192h)	107,3±67,2	121±109,4	0,638

IL-18: interleucina 18; KIM-1: kidney injury molecule-1; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Media (desvio-padrão)

Tabela 3 - Distribuição dos valores dos biomarcadores urinários normalizados para a creatinina urinária de acordo com o momento da coleta e a presença ou não de LRA

Biomarcador urinário	Sem LRA n=71	Com LRA n=23	p
IL-18 (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	4,56±2,067	7,12±1,28	0,257
2 (48-96h)	4,95±2,42	5,34±1,81	0,843
3 (96-144h)	8,92±4,188	5,46±2,43	0,685
4 (144-192h)	2,44±1,73	10,18±6,56	0,03
KIM-1 (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	33,68±7,90	38,40±4,24	0,626
2 (48-96h)	37,30±6,94	42,18±6,31	0,748
3 (96-144h)	37,08±6,49	49,32±6,01	0,336
4 (144-192h)	29,24±8,98	49,91±8,20	0,293
NGAL (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	6948,04±1311,19	21045,94±3539,86	0,008
2 (48-96h)	18861,67±6350,84	22543,67±4474,60	0,798
3 (96-144h)	19711,28±5020,19	27295,29±4416,86	0,558
4 (144-192h)	3698,18±966,31	39864,17±8786,13	0,05
TIMP-2 (mg/mg x 10⁻⁴)			
1 (até 48h)	0,48±0,11	0,43±0,29	0,715
2 (48-96h)	0,49±0,17	0,53±0,31	0,810
3 (96-144h)	0,51±0,19	0,66±0,41	0,609
4 (144-192h)	0,58±0,25	2,82±1,66	0,21
IGFBP-7 (mg/mg x 10⁻⁴)			
1 (até 48h)	5,00±1,06	3,71±2,95	0,269
2 (48-96h)	5,76±3,61	5,57±3,68	0,906
3 (96-144h)	4,58±2,67	4,38±3,52	0,845
4 (144-192h)	4,29±2,25	7,35±1,68	0,344

IL-18: interleucina 18; KIM-1: kidney injury molecule-1; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Média (desvio-padrão)

Tabela 4 – Regressão logística das variáveis associadas à LRA

	Odds Ratio (95% IC)	p
Variáveis clínicas		
Idade	1,31 (0,95-1,8)	0,1
HAS	1,02 (0,98-1,06)	0,25
DM	2,71 (0,8-9,18)	0,11
Diagnóstico da internação	1,21 (0,33-4,51)	0,77
Creatinina à admissão	6,66 (1,16-38,2)	0,03
Vancocinemia (dias)		
T 2-4	1,09 (1,001-1,18)	0,048
T 4-6	1,19 (1,004-1,4)	0,044
T 6-8	1 (1-1)	0,76
T 8-10	1,06 (1,005-1,126)	0,032
NGAL 1 (até 48h)	1,123 (1,09-1,29)	0,031

Os 23 pacientes que apresentam LRA foram analisados quanto à presença ou não de recuperação renal, a qual ocorreu em 12 pacientes (52,2%) até o momento da alta hospitalar. Os grupos foram semelhantes quanto a todas as variáveis analisadas, exceto o tempo de uso de vancomicina, o qual foi superior no grupo em que não houve recuperação da função renal ($21,1 \pm 7,6$ vs. $14,16 \pm 4,9$ dias, $p=0,017$), conforme mostra a tabela 5.

Em relação aos biomarcadores urinários, não houve diferença entre os grupos que apresentaram ou não recuperação da função renal, conforme mostra a tabela 6. Quando normalizados pela creatinina urinária, os pacientes que não recuperaram a função renal apresentaram maiores níveis de TIMP-2 entre 144 e 192h ($5,41 \pm 2,85$ vs. $0,61 \pm 0,23$, $p=0,042$) e IGFBP-7 entre 144 e 192h ($10,42 \pm 7,86$ vs. $4,72 \pm 3,89$, $p=0,092$) conforme mostra a tabela 7. Quando realizado o produto entre os biomarcadores urinários de parada de ciclo celular, não houve diferença entre os grupos que apresentaram ou não recuperação da função renal, porém, quando normalizados pela creatinina urinária, os pacientes que não recuperaram a função renal apresentaram produto maior entre 48 e 96h, conforme mostram a tabela 8 e 9.

À regressão logística foram identificados como preditores da não recuperação da função renal após LRA, o tempo de uso de vancocinemia (OR 4,6 IC 1,11-22,02, $p=0,03$), os biomarcadores TIMP-2 e IGFBP-7 normalizados pela creatinúria entre 144-192h (OR 1,33, IC 1,112-1,62, $p=0,02$ e OR 1,19, IC 1,091-1,39, $p=0,04$, respectivamente), e o produto entre os biomarcadores urinários de parada de ciclo celular normalizados pela creatinúria entre 48 e 72 horas (OR 1,26 IC 1,092-1,543 $p=0,034$) conforme mostra a tabela 10. Não houve diferença estatística quando realizado o produto dos biomarcadores urinários de parada de ciclo celular, normalizados ou não pela creatinúria

Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais dos 23 pacientes com LRA quanto à recuperação ou não da função renal

Variáveis	Sem recuperação n=11	Com recuperação n=12	p
Idade (anos)	62±19,5	52,6±17,4	0,238
Sexo (masculino) %	9 (82)	8 (67)	0,408
Creatinina à admissão (mg/dl)	1,21±0,67	0,98±0,34	0,315
Creatinina máxima (mg/dl)	2,74±2,12	1,6±0,6	0,089
Creatinina final (mg/dl)	2±0,87	0,8±0,19	< 0,001
Local de internação (%)			0,546
Ortopedia	0	1 (8)	
Neurologia	0	0	
Clínica Médica	1 (9)	3 (25)	
UTI	4 (36)	2 (16)	
Vascular	1 (9)	2 (16)	
Outras	5 (45)	4 (33)	
Comorbidades (%)			
HAS	6 (54)	9 (75)	0,304
DM	4 (36)	6 (50)	0,510
DRC	1 (9)	0	0,286
DAOP	0	0	
DCV	2 (18)	3 (25)	0,692
Neoplasia	1 (9)	1 (8)	0,949
Tabagismo	3 (27)	5 (42)	0,469
Outras	3 (27)	4 (33)	0,752
Diagnóstico da internação			0,72
Infecção	5 (45)	5 (42)	
Cardiovascular	3 (27)	5 (42)	
Pós-operatório	0	0	
Outras	3 (27)	2 (16)	
KDIGO (%)			0,316
1	5 (45)	9 (75)	
2	3 (27)	1 (8)	
3	3 (27)	2 (16)	
Tempo de internação (dias)	34,4±12,19	32,9±10,16	0,76
Tempo de uso de vancomicina (dias)	21,1±7,6	14,16±4,9	0,017
Dose/dia de vancomicina (g)	2,1±0,77	2,39±1,33	0,495
Vancocinemia T0-2 (mg/L)	24,7±19	12,5±6,6	0,47
Vancocinemia T2-4 (mg/L)	22,9±10,4	20,5±9,2	0,583
Vancocinemia T4-6 (mg/L)	25,1±22,7	23,4±16	0,843
Vancocinemia T6-8 (mg/L)	23,3±6,4	25,75±9,56	0,536
Vancocinemia T8-10 (mg/L)	35,1±18,9	15,37±10,7	0,047
Vancocinemia T10-12 (mg/L)	39,12±30,3	17,15±5,8	0,187
Vancocinemia T12-14 (mg/L)	33,5±20,9	16,7±7,4	0,230
Desfecho (%)			
Óbito	2 (18)	0	0,122

Tabela 6 - Distribuição dos valores dos biomarcadores urinários de acordo com o momento da coleta e a recuperação ou não da função renal

Biomarcador urinário	Sem recuperação n=11	Recuperação n=12	p
IL-18 (pg/mL)			
1 (até 48h)	326±164,3	200,33±319,7	0,455
2 (48-96h)	184,23±84,05	152,701±55,94	0,745
3 (96-144h)	183,03±74,43	198,36±38,25	0,886
4 (144-192h)	327,71±295,9	195,92±30,21	0,385
KIM-1 (pg/mL)			
1 (até 48h)	1531,15±188,1	1081,01±861,72	0,452
2 (48-96h)	1217,24±117,26	1042,1267±798,99	0,683
3 (96-144h)	1685,21±191,92	1942,8±834,52	0,731
4 (144-192h)	1038,9±857,35	1064,79±308,27	0,968
NGAL (pg/mL)			
1 (até 48h)	784352,7±90132,4	397119,75±78583,19	0,283
2 (48-96h)	726231,7±89417,1	405565,5±63473,74	0,338
3 (96-144h)	903104±98190,1	740719,5±103943,7	0,707
4 (144-192h)	1173111,8±126785,3	442939,57±62609,32	0,168
TIMP-2 (ng/mL)			
1 (até 48h)	16,14±3,7	14,16±6,31	0,854
2 (48-96h)	10,12±9,83	20,04±15,43	0,095
3 (96-144h)	18,06±8,5	18,16±17,77	0,992
4 (144-192h)	48,4±9,78	28,42±45,37	0,419
IGFBP-7 (ng/mL)			
1 (até 48h)	71,43±50,87	132,7±102,53	0,088
2 (48-96h)	129,76±102,26	194,656±69,58	0,303
3 (96-144h)	114,55±90,63	163,83±64,29	0,389
4 (144-192h)	135,28±43,01	109,02±80,72	0,288

IL-18: interleucina 18; KIM-1: kidney injury molecule-1; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Media (desvio-padrão)

Tabela 7 - Distribuição dos valores dos biomarcadores urinários normalizados para creatinina urinária de acordo com o momento da coleta e a recuperação ou não da função renal

Biomarcador urinário	Sem recuperação n=11	Recuperação n=12	p
IL-18 (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	7,91±5,82	6,40±1,06	0,733
2 (48-96h)	5,14±3,92	5,51±3,03	0,904
3 (96-144h)	6,97±2,59	4,08±3,43	0,476
4 (144-192h)	14,41±3,13	6,55±2,35	0,2667
KIM-1 (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	32,28±4,80	44,01±5,95	0,564
2 (48-96h)	43,98±6,70	40,67±6,03	0,908
3 (96-144h)	55,65±8,12	43,52±4,39	0,650
4 (144-192h)	60,24±16,89	41,07±6,19	0,462
NGAL (mg/mg x 10⁻⁷)			
1 (até 48h)	26369,68±4546,49	16165,85±3150,61	0,516
2 (48-96h)	30673,70±5672,65	15768,64±2606,03	0,437
3 (96-144h)	39891,52±5524,79	15748,75±2006,50	0,200
4 (144-192h)	68424,27±12682,86	15384,08±2070,10	0,688
TIMP-2 (mg/mg x 10⁻⁴)			
1 (até 48h)	0,30±0,19	0,54±0,25	0,266
2 (48-96h)	0,39±0,17	0,64±0,34	0,338
3 (96-144h)	0,94±0,32	0,40±0,21	0,433
4 (144-192h)	5,41±2,85	0,61±0,23	0,042
IGFBP-7 (mg/mg x 10⁻⁴)			
1 (até 48h)	2,56±1,98	4,77±3,77	0,187
2 (48-96h)	4,34±2,34	6,58±3,70	0,448
3 (96-144h)	4,83±2,78	3,94±2,31	0,704
4 (144-192h)	10,42±7,86	4,72±3,89	0,092

IL-18: interleucina 18; KIM-1: kidney injury molecule-1; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Media (desvio-padrão)

Tabela 8 - Distribuição do produto dos biomarcadores urinários de parada de ciclo celular de acordo com o momento da coleta e a recuperação ou não da LRA

TIMP2xIGFBP7/1000	Recuperação n=12	Não recuperação n=11	p
1 (24-48h)	0,7(0,18-5,01)	0,26(0,08-1,18)	0,281
2 (48-72h)	2,42(0,60-5,58)	0,75(0,08-2,46)	0,106
3 (72-96h)	0,98(0,48-6,30)	0,41(0,17-3,92)	0,372
4 (96-120h)	1,7(0,61-4,4)	1,06(0,09-2,09)	0,836

TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Mediana (percentil 25 – percentil 75)

Tabela 9 - Distribuição do produto dos biomarcadores urinários de parada de ciclo celular normalizados pela creatinina urinária de acordo com o momento da coleta e a recuperação ou não da LRA

TIMP2xIGFBP7/1000	Recuperação n=12	Não recuperação n=11	p
1 (<48h)	3,333(±2,632)	4,289(±2,798)	0,408
2 (48-96h)	2,228(±1,648)	3,867(±2,880)	0,091
3 (96-144h)	3,231(±2,804)	3,945(±2,721)	0,543
4 (144-192h)	3,776(±3,061)	5,010(±2,711)	0,416

TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases 2; IGFBP-7: insulin like growth factor binding protein 7

* Media (desvio-padrão)

Tabela 10 – Regressão logística das variáveis associadas à não recuperação da função renal após LRA

Variáveis	Odds Ratio (95% IC)	p
Tempo de uso de vancomicina (dias)	4,61 (1,11-22,02)	0,03
Vancocinemia T8-10 (mg/L)	1,02 (0,98-1,06)	0,26
uTIMP-2/uCr (144-192h)	1,33 (1,10-1,62)	0,02
uIGFBP-7/uCr (144-192h)	1,19 (1,09-1,39)	0,04
uTIMP-2xIGFBP-7/1000/uCr (48-96h)	1,26 (1,092-1,543)	0,034

Como houve apenas dois episódios de óbito, não foram realizadas análises para identificar fatores associados à mortalidade.

6. DISCUSSÃO

A LRA é uma condição comum e importante em ser reconhecida, dependendo da creatinina sérica para o seu diagnóstico. Infelizmente, a creatinina é um biomarcador tardio e pouco confiável. A necessidade de marcadores precoces e específicos, que não sofram interferências de fatores como sexo, idade, massa muscular, etnia, e que permita o diagnóstico em fase de lesão estrutural sem que haja queda na filtração glomerular, impulsionou estudos sobre novos biomarcadores, entre eles o NGAL, IL-18, KIM-1, TIMP-2 e IGFBP-7, identificando como promissores preditores de LRA em diferentes cenários¹²⁻²⁹, sendo a nossa população estudada, o paciente com nefrotoxicidade por vancomicina.

Apesar do amplo uso da vancomicina na prática, preocupação relacionada a sua segurança ainda permeia o meio acadêmico. Destaque tem sido dado ao seu principal efeito colateral, a nefrotoxicidade, com risco de LRA com complicações a curto e longo prazo.

Foram incluídos 94 pacientes e excluídos 104 pacientes, principalmente por já estarem com LRA antes das 48h de uso de vancomicina (81) ou pela dificuldade da coleta urinária (23), o que reflete a dificuldade em se estudar o papel da nefrotoxicidade da vancomicina, principalmente na população crítica, pois se questiona se os altos níveis séricos de vancomicina são causa (devido à elevada concentração sérica) ou consequência da LRA (acúmulo da droga devido à função renal prejudicada em consequência de outro insulto), conforme abordado por Álvarez et al⁴⁴ e no consenso da American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacist⁴⁵.

Dentre a população estudada, incluíram-se pacientes entre a quinta e sexta décadas de vida, em sua maioria com comorbidades, sendo a principal a HAS. A prevalência da LRA foi de 24.5%, com predomínio de KDIGO 1 (61%) e a mortalidade de 8.7%, o que indica que estudamos realmente a população sem sepse e sem LRA associada a sepse, na qual a mortalidade é bem superior, em torno de 35%, conforme mostrado pelo estudo SOAP realizado em centros europeus³³.

O presente estudo teve como proposta avaliar a eficácia dos biomarcadores NGAL, KIM-1, IL-18, IGFBP7, TIMP-2 como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA associada à vancomicina em pacientes hospitalizados e identificar fatores de risco para o seu desenvolvimento e não recuperação.

À regressão logística, foram associadas à LRA a creatinina da admissão, a vancocinemia entre 2 e 4 dias e 4 e 6 dias, e NGAL nas primeiras 48 horas.

Pacientes que evoluíram com LRA apresentaram maior creatinina à admissão. A LRA e a DRC tem sido descritas como síndromes interconectadas. Quando a LRA ocorre, mesmo pequenas alterações na função renal são fatores de risco independentes para progressão para DRC. Por outro lado, a DRC é o fator risco mais importante para LRA, aumentando a chance desta em até 10 vezes⁴⁰⁻⁴³.

A vancocinemia entre 2 e 6 dias de uso também foi identificada na regressão logística como preditora de LRA. Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram vancocinemia média maior do que 20mg/dL, enquanto os que não apresentaram LRA tiveram uma vancocinemia média entre 15 e 20mg/dL. A nefrotoxicidade induzida pela vancomicina costuma ser leve a moderada e geralmente reversível. Ainda é questão de debate se os níveis de vancomicina são causa ou consequência da alteração da função renal. Uma metanálise recente reafirmou a alta probabilidade de nefrotoxicidade com concentrações mínimas no vale > 15mg/L, embora esse limiar não seja uniforme em todos os estudos⁴⁴. Fatores de risco identificados para piora da função renal em paciente em uso de vancomicina são a duração do uso da vancomicina por 7 ou mais dias, presença de doença renal prévia e administração de outros agentes nefrotóxicos, especialmente aminoglicosídeos⁴⁴.

Em 2009, um grupo de especialistas da sociedade americana de farmacêuticos do sistema de saúde, sociedade americana de doenças infecciosas e sociedade farmacêutica de doenças infecciosas, publicou o consenso sobre diretrizes e recomendações para dosagem da vancomicina e o monitoramento de seus níveis séricos⁴⁵. A vancomicina tem atividade predominantemente tempo-dependente, assim, foi estabelecido que o melhor parâmetro para monitorizar a sua eficácia é a razão entre "área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo" e "concentração de inibição mínima" (AUC/MIC), apoiada por estudos in vitro, modelos animais e estudos clínicos⁴⁵. A $AUC/MIC \geq 400$ foi estipulada pelo consenso como a melhor efetividade do tratamento. Contudo, na prática clínica torna-se impossível obter múltiplas concentrações de vancomicina no intervalo de uma única dose. Assim, a vancocinemia no vale torna-se o melhor marcador para AUC/MIC, sendo a concentração mínima no vale de 15 mg/L necessária para que se alcance a $AUC/MIC \geq 400$. Neste consenso também foi estabelecido que a vancocinemia no vale deve ser obtida antes da quarta dose, o valor inferior a 10mg/L é fator de risco para falência no tratamento e resistência bacteriana, em infecções graves como endocardite, osteomielite, bacteremia, meningite e pneumonia nosocomial o nível no vale deve ser entre 15-20mg/L e a dose de ataque deve ser realizada na dose de 25-30mg/kg para evitar doses subterapêuticas nestes pacientes. Um estudo transversal utilizando um instrumento de pesquisa online⁴⁶, incluiu 181 centros participantes com

perguntas sobre o sistema de saúde, população, uso de antibióticos, e uso da vancomicina de acordo com o consenso de 2009, abordando frequência, dose de ataque, concentração mínima alvo e monitorização do nível sérico. Apenas 45% responderam que a coleta da vancomicina sérica no vale era realizada antes da quarta dose, embora 82% objetivavam a concentração mínima entre 15-20mg/L. A dose de ataque em pacientes graves eventualmente era realizada em 43% dos centros, sendo que 14% nunca a realizavam. Por fim, apenas 19% dos centros realizavam vigilância de nefrotoxicidade em pacientes usando vancomicina.

No presente estudo, 91 dos 94 pacientes incluídos tiveram vancocinemia coletada de forma sequencial e todos tiveram pelo menos uma creatinina coletada durante o uso do antibiótico, fruto do esforço conjunto entre as equipes da comissão de controle de infecções relacionadas a saúde (CCIRAS) e da nefrologia do nosso serviço.

Em nosso estudo, o NGAL urinário nas primeiras 48 h foi preditor de LRA, antecedendo seu diagnóstico pelo aumento da creatinina sérica em até 9 dias. O NGAL é uma molécula pequena de 25kD que pertence a família das lipocalinas. Inicialmente identificado ligado a gelatinase de neutrófilos, tendo seus níveis séricos elevados em infecções, porém também expressos em outras células, a exemplo das células dos túbulos renais. O NGAL está associado a uma via alternativa da oferta de ferro, estando envolvido de alguma forma na diferenciação celular renal em sua embriologia, promotor da diferenciação celular e efeito anti-apoptótico em lesões renais agudas, e na contenção de processos infecciosos⁴⁷. Mecanismos inflamatórios também se relacionam aos seus níveis séricos⁴⁸. A expressão do NGAL pode ser positivamente regulada por pela ativação da via NF-kB, que é conhecida por seus mecanismos pró-inflamatórios. Por outro lado, o NGAL pode ativar a via NF-kB e induzir a expressão de diversas molécula pró-inflamatórias. Também está envolvido na polarização do macrófago para seu fenótipo pró-inflamatório, M1. Portanto, esses dados sugerem a existência de um ciclo vicioso no qual o NGAL é super expresso em condições inflamatórias e pode, por sua vez, potencializar ainda mais a inflamação induzindo a expressão de mediadores inflamarórios. Talvez este seja o motivo pelo qual o NGAL renal, sérico e urinário estejam elevados em pacientes com LRA de qualquer etiologia, incluindo a associada ao uso de vancomicina. Seu papel como preditor diagnóstico e prognóstico da LRA é controverso⁴⁹.

Estudos em crianças cardiopatas submetidas a angiografia e circulação extracorpórea identificaram o NGAL como um preditor precoce, sensível e específico para LRA nefrotóxica e isquêmica⁵⁰. Estudos prévios de nosso grupo também mostraram resultados favoráveis do NGAL como preditor da LRA em pacientes sépticos admitidos em sala de emergência clínica e em pacientes adultos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva, nos quais o diagnóstico de

LRA foi antecedido em 2 dias, com curva ROC de 0,8 e 0,95, respectivamente. Nga et al.⁵¹, realizaram uma coorte prospectiva para avaliar a relação do NGAL urinário com LRA e mortalidade entre pacientes sépticos admitidos em sala de emergência. Rocha et al.⁵², avaliaram a relação do NGAL com LRA e mortalidade em pacientes idosos internados em UTI. Resultados mostraram NGAL como um ótimo preditor de LRA com uma excelente acurácia (0.97), alta sensibilidade e especificidade (92.5 e 91.7%, respectivamente). Neste estudo, NGAL não se mostrou como um bom preditor de mortalidade.

Embora vários estudos confirmam a excelente performance do NGAL como biomarcador de LRA e sua gravidade no paciente crítico, variação substancial foi observada entre os estudos⁴⁹. Várias condições foram relacionadas à interferência na performance do NGAL como sepse⁵³, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁵⁴ e disfunção cardíaca⁵⁵, agindo como fatores de confusão. Finalmente, a performance do NGAL parece ser influenciada pela idade⁵⁷, pelo sexo e função renal basal⁵⁸.

Em relação ao prognóstico, o NGAL sérico e urinário se correlaciona com a duração, severidade e necessidade de diálise em pacientes com LRA em um cenário clínico diverso, assim como tempo de internação e mortalidade. Em nosso estudo, o NGAL urinário não teve relação com prognóstico renal.

Limitações do uso do NGAL como biomarcador estão relacionados à idade como modificador de seu desempenho na LRA, com melhor capacidade preditiva em crianças do que em adultos, a interferência que o NGAL sofre em certas condições como a doença renal crônica, hipertensão crônica, infecções sistêmicas, condições inflamatórias, aterosclerose, anemia, malignidade e infecção urinária. Também há limitações relacionadas aos estudos, sendo a maioria em centro único, com pequeno número de pacientes, excluídos pacientes renais crônicos, reportando apenas associações estatísticas e não a sensibilidade, especificidade e AUCs para o diagnóstico de LRA.

Quanto à não recuperação da função renal até o momento da alta hospitalar, o tempo de uso de vancomicina e os níveis de TIMP-2 e IGFBP-7 normalizados para creatinina entre o sexto e oitavo dia do uso da vancomicina e o seu produto entre 48 e 96h foram identificados como fatores preditores. Até o presente momento, desconhecemos estudos prévios que tenham identificado o tempo de uso de vancomicina como preditor do prognóstico da LRA.

Não houve diferença significativa quando comparado o produto [TIMP-2].[IGFBP-7] entre pacientes que recuperaram ou não a função renal, possivelmente por não haver seguimento a longo prazo.

Cada fase do ciclo celular tem uma função específica que é necessária para adequada proliferação e reparo celular. Para que a divisão celular e o início do processo de reparação ocorra perfeitamente, a célula deve entrar e sair de cada fase deste ciclo de forma programada. Caso isso não ocorra, todo este processo pode tornar-se mal-adaptativo. Sair do ciclo celular no final da fase G1 leva à apoptose, assim como a parada do ciclo celular em G1 ou G2 pode levar a fibrose. O ciclo celular é regulado por diferentes proteínas, a exemplo das quinases, que são ativadas em resposta a lesão celular. Embora haja argumentos sugestivos para um papel direto do TIMP-2 e IGFBP-7 nos mecanismos de parada do ciclo celular, ambas proteínas são expressas nas células tubulares como resposta a lesão no DNA e, possivelmente, outras formas de danos. O exato papel biológico destas proteínas na LRA, além de sua utilidade como biomarcadores, não é totalmente compreendido⁵⁸. Acredita-se que seus níveis diminuam frente ao reparo celular.

Kashani et al.⁵⁹, realizaram um estudo observacional, prospectivo em um grupo heterogêneo de pacientes críticos, dividido em 2 fases para identificar biomarcadores séricos e urinário com melhor desempenho para o diagnóstico de LRA, e validá-los para prática clínica. O produto [TIMP-2].[IGFBP-7] foi significativamente superior a outros biomarcadores de LRA ($p < 0.002$), incluindo NGAL e KIM-1 (nenhum com $AUC > 0.72$). Porém, este resultado pode ser devido, em parte, a diferente cinética dos biomarcadores. Pontos de corte de 0.3 e 2 ($(\text{ng/ml})^2/1000$) foram identificados para [TIMP-2].[IGFBP-7] baseados na sensibilidade e especificidade, respectivamente.

Em relação ao prognóstico, foram avaliados eventos adversos renais em 30 dias (MAKE30) no estudo Sapphire, o que inclui morte, necessidade de diálise ou persistência da disfunção renal (creatinina acima de 2 vezes a basal). O risco para MAKE30 foi menor quando $[\text{TIMP-2}] \cdot [\text{IGFBP7}] < 0.3$ (risco bruto:18%), aumentando quando $[\text{TIMP-2}] \cdot [\text{IGFBP7}]$ entre 0.3 e 2 (risco bruto 23%) e $[\text{TIMP-2}] \cdot [\text{IGFBP7}] > 2$ (risco bruto de 40%) $p < 0.001$ ⁵⁹.

Neste trabalho, os biomarcadores KIM-1 e IL-18 não apresentaram papel relevante como preditores diagnósticos ou prognósticos da LRA associada a vancomicina.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao pequeno número de pacientes avaliados em único centro, ausência de seguimento em longo prazo e da análise da curva ROC dos biomarcadores. Porém, é pioneiro em estudar biomarcadores na LRA associada ao uso de vancomicina, com resultados inéditos, auxiliando na compreensão da fisiopatologia da LRA nefrotóxica.

7. CONCLUSÃO:

Realizamos estudo prospectivo observacional do tipo coorte para avaliar a relação entre biomarcadores urinários e LRA nefrotóxica por vancomicina e identificamos que a creatinina à admissão, vancocinemia maior do que 20mg/dL entre 2 e 6 dias e níveis de NGAL urinário nas primeiras 48 horas são preditores de LRA, antecipando seu diagnóstico em, no mínimo 9 dias. O tempo do uso da vancomicina, os níveis urinários de TIMP-2 e IGFBP-7 normalizados pela creatinina entre o sexto e o oitavo dia do uso da vancomicina, assim como o seu produto entre 48 e 96 h, associaram-se à não recuperação da função renal entre os pacientes com LRA no momento da alta hospitalar, indicando a possível evolução para doença renal crônica. Mais e maiores estudos são necessários para esclarecer o papel dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico da LRA associado ao uso de vancomicina.

REFERÊNCIAS

- 1) YU L.; SANTOS B. F. C.; BURDMANN E. A.; SUASSUNA J. H. R.; BATISTA P. B. P.; Insuficiência Renal Aguda. Diretriz da AMB - **Sociedade Brasileira de Nefrologia**. 2007.
- 2) BRITO G. A.; BALBI A. L.; ABRÃO J. M. G.; PONCE D.; “Long-Term Outcome of Patients Followed by Nephrologists after an Acute Tubular Necrosis Episode” **International Journal of Nephrology**, vol. 2012, Article ID 361528, 7 pages, 2012.
- 3) COCA S. G.; SINGANAMALA S.; PARIKH C. R.; Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Kidney International** (2012) 81, 442–448.
- 4) SRISAWAT N.; KELLUN J. A.; Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. **Curr Opin Crit Care**. 2011 Dec;17(6):548-55.
- 5) PAZHAYATTIL G. S.; SHIRALI A. C.; Drug-induced impairment of renal function. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**. 2014;7:457-468.
- 6) GUPTA A.; BIYANI M.; KHAIRA A.; Vancomycin nephrotoxicity; myths and facts. **The Netherlands J Med** 2011;69(9):379-83.
- 7) ELYASI S.; KHALILI H.; DASHTI-KHAVIDAKI S.; MOHAMMADPOUR A.; Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. **Eur J Clin Pharmacol** 2012;68:1243-55.
- 8) BOSSO J. A.; NAPPI J.; RUDISILL C.; WELLEIN M.; BOOKSTAVEN P. B.; SWINDLER J et al.; Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. **Antimicrob Agents Chemother** 2011;55(12):5475-9.
- 9) LEWIS S. J.; MUELLER B. A.; Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. **Journal of Intensive Care Medicine** 2014.
- 10) HANRAHAN T. P.; HARLOW G.; HUTCHINSON J.; DULHUNTY J. M.; LIPMAN J.; WHITEHOUSE T.; ROBERTS J. A.; Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. **Crit Care Med** 2014;42(12):2527-36.
- 11) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl**. 2012 Mar;2(1):1-138.
- 12) SCHINSTOCK C. A.; SEMRET M. H.; WAGNER S. J.; BORLAND T. M.; Bryant S. C.; KASHANI K. B.; LARSON T. S.; LIESKE J. C.; Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. **Nephrol Dial transplant**, 2012,0:1-9.
- 13) MÂRTENSSON J.; BELL M.; Oldner A.; XU S.; VENGE P.; Martling C. R.; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. **Intensive Care Med** 2012, 36: 1333-1340.

- 14) 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.
- 15) ICHIMURA T.; ASSELDONK E. J.; HUMPHREYS B. D.; GUNARATNAM L.; DUFFIELD J. S.; BONVENTRE J. V.; Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. **J Clin Invest** 2008; 118:1657-68.
- 16) HAN W. K.; BAILLY V.; ABICHANDANI R.; THADHANI R.; BONVENTRE J. V.; Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. **Kidney Int** 2002; 62:237-44.
- 17) LIANGOS O.; TIGHIOUART H.; PERIANAYAGAM M. C.; KOLYADA A.; HAN W. K.; WALD R et al.; Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. **Biomarkers** 2009; 14:423-31.
- 18) LIANGOS O.; PERIANAYAGAM M. C.; VAIDYA V. S.; HAN W. K.; WALD R.; TIGHIOUART H et al.; Urinary N-acetyl-beta-(D)- glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. **J Am Soc Nephrol** 2007; 18:904-912
- 19) ANDREUCCI.; MICHELE et al.; The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. **European Journal of Internal Medicine**, Volume 39, April 2017, Pages 1-8.
- 20) LIU Y.; GUO W.; ZHANG J.; XU C.; YU S.; MAO Z.; WU J.; YE C.; MEI C.; DAI B.; Urinary Interleukin 18 for Detection of Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2013;62(6):1058-1067.
- 21) PARIKH C. R.; MISHRA J.; THIESSEN-PHILBROOK H.; DURSUN B.; MA Q.; KELLY C.; DENT C.; DEVARAJAN P.; EDELSTEIN C. L.; Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. **Kidney International** (2006) 70, 199–203.
- 22) PARIKH C. R.; ABRAHAM E.; ANCIKIEWICZ M.; EDELSTEIN C. L.; Urine IL-18 Is an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in the Intensive Care Unit. **J Am Soc Nephrol** 2005, Vol 16: 3046–3052.
- 23) SCHANZ M.; SHI J.; WASSER C.; AASCHER M. D.; KIMMEL M.; Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. **Clinical Cardiology.** 2017;1–7.
- 24) KOYNER J. L.; SHAW A. D.; CHAWLA L. S.; HOSTE E. A. J.; BIHORAC A.; KASHANI K.; HAASE M.; SHI J.; KELLUM J. A.; Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2)· IGF-Binding Protein-7 (IGFBP7) Levels Are Associated with Adverse Long-Term Outcomes in Patients with AKI. **J Am Soc Nephrol**, 2015 , Vol 26.

- 25) DEWITTE A.; BOYAU O. J.; SIDOBRE C.; FLEUREAU C.; BATS M.; DERACHE P.; LEUILLET S.; RIPOCHE J.; COMBE C.; OUATTARA A.; Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 2015, Vol 10.
- 26) ENDRE Z. H.; PICKERING J. W.; WALKER R. J.; DEVARAJAN P.; EDELSTEIN C. L.; BONVENTRE J. V.; FRAMPTON C. M.; BENNETT M. R.; MA Q.; SABBISSETTI V. S.; VAIDYA V. S.; WALCHER A. M.; SHAW G. M.; HENFERSON S. J.; NEJAT M.; SCHOLLUM J. B. W.; GEORGE P. M.; Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. **Kidney International**, 2011, Volume 79, Issue 10, Pages 1119–1130.
- 27) WANG Y.; ZOU Z.; JIN J.; TENG J.; XU J.; SHEN B.; JIANG W.; ZHUANG Y.; LIU L.; LUO Z.; WANG C.; DING X.; Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. **BMC Nephrology** (2017) 18:177.
- 28) LIU C.; LU X.; MAO Z.; KANG H.; LIU H.; PAN L.; HU J.; WANG L.; ZHOU F.; The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]· [IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. **Medicine**, 2017, 96(27):e7484.
- 29) JIA H. M.; HUANG L. F.; ZHENG Y.; LI W. X.; Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis. **Critical Care** (2017) 21:77.
- 30) LUO Q. H.; CHEN M. L.; CHEN Z. L.; HUANG C.; CHENG A. C.; FANG J.; TANG L.; GENG Y.; Evaluation of KIM-1 and NGAL as Early Indicators for Assessment of Gentamycin-Induced Nephrotoxicity In Vivo and In Vitro. **Kidney Blood Press Res** 2016;41:911-918.
- 31) MCDUFFIE, J. E. et al. Acute biomarker panel changes associated with amphotericin B nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 41, n. 4, p. 459–468, 2016.
- 32) LAFRANCE.; MILLER D. R.; Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. **J Am Soc Nephrol**. 2010; 21: 345-52.
- 33) VINCENT J. L. et al.; Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*: **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 2, p. 344–353, fev. 2006.
- 34) WANG X.; BONVENTRE J.; PARRISH A. The Aging Kidney: Increased Susceptibility to Nephrotoxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 9, p. 15358–15376, 1 set. 2014.
- 35) CHRONOPOULOS A. et al.; Acute Kidney Injury in the Elderly: A Review. In: RONCO, C.; BELLOMO, R.; MCCULLOUGH, P. A. (Eds.). **Contributions to Nephrology**. Basel: KARGER, 2010. v. 165p. 315–321.

- 36) ABDEL-KADER K.; PALEVSKY P. M.; Acute Kidney Injury in the Elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 25, n. 3, p. 331–358, ago. 2009.
- 37) BARALDI A.; Acute renal failure of medical type in an elderly population. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 13, n. 90007, p. 25–29, 1 dez. 1998.
- 38) CHRONOPOULOS A.; CRUZ D. N.; RONCO C.; Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. **Nature Reviews Nephrology**, v. 6, n. 3, p. 141–149, mar. 2010.
- 39) COCA S. G.; Acute Kidney Injury in Elderly Persons. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 1, p. 122–131, jul. 2010.
- 40) CHAWLA L. S. et al.; Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 1, p. 58–66, 3 jul. 2014.
- 41) ISHANI A. et al.; Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 223–228, jan. 2009.
- 42) SINGH P.; RIFKIN D. E.; BLANTZ R. C.; Chronic Kidney Disease: An Inherent Risk Factor for Acute Kidney Injury?: Table 1. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 9, p. 1690–1695, set. 2010.
- 43) WAIKAR S. S.; LIU K. D.; CHERTOW G. M.; Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 3, p. 844–861, maio 2008.
- 44) ÁLVAREZ R. et al.; Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2601–2609, maio 2016.
- 45) RYBAK M. et al.; Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 1, p. 82–98, 1 jan. 2009.
- 46) DAVIS S. L. et al.; Adherence to the 2009 Consensus Guidelines for Vancomycin Dosing and Monitoring Practices: A Cross-Sectional Survey of U.S. Hospitals. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 33, n. 12, p. 1256–1263, dez. 2013.
- 47) BOLIGNANO D. et al.; Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 3, p. 595–605, set. 2008.
- 48) BUONAFINE M.; MARTINEZ-MARTINEZ E.; JAISSE F.; More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. **Clinical Science**, v. 132, n. 9, p. 909–923, 16 maio 2018.
- 49) HJORTTRUP P. B. et al.; Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. **Critical Care**, v. 17, n. 2, p. 211, 2013.

- 50) MISHRA J. et al.; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **The Lancet**, v. 365, n. 9466, p. 1231–1238, abr. 2005.
- 51) SI NGA H. et al.; Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room Patients: The Role of Urinary NGAL. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–8, 2015.
- 52) DA ROCHA, E. P. et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Excellent Predictor of Acute Kidney Injury in Septic Elderly Patients. **Aging and Disease**, v. 9, n. 2, p. 182, 2018.
- 53) MÅRTENSSON J. et al.; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 8, p. 1333–1340, ago. 2010.
- 54) EAGAN T. M. et al.; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. **Chest**, v. 138, n. 4, p. 888–895, out. 2010.
- 55) MAISEL A. S. et al.; Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, n. 8, p. 846–851, ago. 2011.
- 56) HAASE M. et al.; Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 6, p. 1012–1024, dez. 2009.
- 57) DEVARAJAN P.; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. **Biomarkers in Medicine**, v. 4, n. 2, p. 265–280, abr. 2010.
- 58) ORTEGA L. M.; HEUNG M.; The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? **Nefrología (English Edition)**, v. 38, n. 4, p. 355–361, jul. 2018.
- 59) KASHANI K. et al.; Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. **Critical Care**, v. 17, n. 1, p. R25, 2013.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de vancomicina **Pesquisador:** DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 98330918.8.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENTO MEDICO E HOSPITALAR

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.931.887

Apresentação do Projeto:

O pesquisador descreve que a lesão renal aguda (LRA) é uma das complicações mais importantes em pacientes hospitalizados, sendo sua principal etiologia a necrose tubular aguda decorrente de isquemia, seguida da nefrotoxicidade. No entanto, a incidência de LRA associada ao uso da vancomicina é muito variável (de 1 a 40%) e diferentes fatores podem potencializar a ocorrência da nefrotoxicidade. O mecanismo de nefrotoxicidade pela vancomicina ainda não está bem estabelecido. O padrão para reconhecer a LRA são as alterações na creatinina sérica e no débito urinário que recebem influências de fatores como massa muscular, hipercatabolismo, drogas, estado de hidratação, sexo e idade, podendo retardar o diagnóstico da LRA. Assim, houve a necessidade de pesquisas para a descoberta de novos biomarcadores mais sensíveis, específicos e precoces no diagnóstico e prognóstico da LRA, entre eles o NGAL, o KIM-1, o NAG, a IL-18 e o IGFBP7.

Trata-se de estudo prospectivo observacional de coorte de pacientes em uso de vancomicina, não críticos, internados nas enfermarias do HC-FMB no período de 01 de julho de 2018 a 31 de maio de 2019 de modo diário e ininterrupto.

Serão incluídos 80 pacientes não críticos internados em enfermarias clínicas e cirúrgicas com função renal estável e em uso de vancomicina por qualquer etiologia infecciosa. Serão excluídos os pacientes que estejam em processo de instalação ou recuperação de LRA de qualquer etiologia previamente ao início da vancomicina, pacientes críticos com choque de qualquer etiologia e/ou necessidade de vasopressores, portadores de Doença Renal Crônica (DRC) estágio 5 (Clcr < 15 ml/min) e incapacidade na coleta das amostras urinárias. Serão coletados dados dos pacientes pelo mesmo observador, por meio de consultas ao paciente e ao seu prontuário, desde sua admissão na enfermaria até seu desfecho (alta ou óbito). Também serão coletados os biomarcadores uNGAL, uKIM-1, uIL-18, uNAG e uIGFBP7 que serão dosados utilizando kit de enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) pelo próprio fornecedor do kit no Brasil. O estudo terá um protocolo para a coleta de dados e esses serão digitados em planilha eletrônica e sua análise será feita com auxílio do programa estatístico STATA 8.0. Os dados serão apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartilico e a significância estatística será de 5% ($p < 0.05$).

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a eficácia do uNGAL, do uKIM-1, uIL-18, uNAG e uIGFBP7 como preditores diagnósticos e prognósticos da LRA nefrotóxica associada à vancomicina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Quanto aos riscos refere ser mínimo, pois não será realizado nenhum procedimento de intervenção nos pacientes, exceto a coleta de sangue e urina, relacionada aos próprios cuidados destes. Os benefícios serão pela possibilidade de confirmação da hipótese, ou seja, que os biomarcadores são preditores precoces de LRA, a dose de vancomicina pode ser reajustada ou mesmo a vancominemia pode ser suspensa e substituída por outra droga, minimizando seus efeitos deletérios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é relevante e adequadamente elaborada. Refere que haverá um custo de R\$ 37.000,00 que serão cobertos por meio do projeto 153 (insuficiência renal aguda) da pesquisadora Daniela Ponce. Esses recursos foram originados de grant internacional (Baxter Healthcare).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Documentação adequada, anuência institucional e TCLE está elaborado em forma de convite, com linguagem acessível, explicitando todas as etapas do estudo.

Recomendações: Iniciar o projeto após a aprovação do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Após análise, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP: Conforme deliberação do

Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem (com) necessidade de envio à CONEP. No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o “Relatório Final de Atividades”, na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1078751.pdf	30/08/2018 14:31:46		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	30/08/2018 14:30:54	DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	23/08/2018 07:54:33	DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/08/2018 07:52:10	DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	23/08/2018 07:43:17	DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.pdf	14/08/2018 17:04:57	DURVAL SAMPAIO DE SOUZA GARMS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))



ANEXO 2



AVALIAÇÃO INICIAL

Nome: _____ Registro: _____

Idade: _____ anos Sexo: M () F () Peso: _____ Kg Admissão: ____/____/____

AP: () HAS () DM () DLP () DPOC

() DAC () Hepatopatia () Nefropatia Cr basal: _____ TFG (CKD epi) _____

() Outros: _____

Foco:

() Pulmonar () Urinário () Pele () Abdominal () Outro: _____

Uso de droga vasoativa: () Não () Sim: _____

Ventilação mecânica: () Não () Sim

Transfusão de hemocomponentes: () Não () Sim: _____

Disfunção orgânica: () Não () Sim: _____

Evolução: LRA: () Não () Sim: dia ____ Estadio (AKIN): (I) (II) (III)

ATN – ISS: _____

Recuperação da função renal: () Não () Sim: após ____ dias.

Diálise: () Não () Sim –

Tipo: _____ Número de sessões: _____

Óbito: () Não () Sim: data: _____ após ____ dias.

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								
vancocinemia								
NGAL u								
KIM-1 u								
NAG								
IGFBP7								

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/2012

(Participante maior de 18 anos)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "O papel dos biomarcadores como preditores diagnósticos e prognósticos da lesão renal aguda associada ao uso de vancomicina", que será desenvolvido por mim, Dr Durval Sampaio de Souza Garms, médico residente em Nefrologia, com orientação da médica Prof Dra Daniela Ponce da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando pacientes em uso de vancomicina que é um antibiótico reservado para tratamento de infecções por germes resistentes ao tratamento convencional. Como é um medicamento potencialmente tóxico para o rim, é preciso utilizá-lo em doses adequadas, mantendo seus níveis no sangue dentro de uma faixa segura. Estou colhendo biomarcadores urinários para prever o diagnóstico e prognóstico da toxicidade renal pelo antibiótico.

Dessa forma, solicito o seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como idade, peso, presença de outras doenças como hipertensão arterial, diabetes melito entre outras, avaliação de função renal, hemograma e outros exames laboratoriais, data do início e tempo de uso da vancomicina. Serão colhidas amostras de urina a cada 48 a 72 horas desde o início da antibioticoterapia, o que não implicará em qualquer risco para o seu tratamento.

O conhecimento dessas características permitirá diversos benefícios para a ciência/sociedade, pois possibilitará o conhecimento sobre o impacto do nível de vancomicina sobre a função renal desses pacientes, e dessa forma, terapias adequadas poderão ser adotadas precocemente de modo a garantir a eficácia do tratamento e evitar a toxicidade da droga, possibilitando a redução da mortalidade.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa(ou responsável)

Nome: Durval Sampaio de Souza Garms

Endereço: Rua Damião Pinheiro Machado, nº 930, Apto 323, centro – Botucatu/SP.

Telefone: (18) 98133 - 3086

E-mail: durval.garms@gmail.com

Nome: Profª Dra Daniela Ponce

Endereço: Alameda das Hortências, 823 CEP 8607390, Parque das Cascatas, Botucatu-SP

Telefone: (14) 99762-4351

E-mail: dponce@fmb.unesp.br