



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

Willian Sacco Altran

**“Biomarcadores urinários como preditores diagnósticos
e prognósticos da injúria renal aguda em pacientes com
cirrose descompensada”**

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu
2025**

Willian Sacco Altran

“Biomarcadores urinários como preditores diagnósticos e prognósticos da injúria renal aguda em pacientes com cirrose descompensada”

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2025

A469b

Altran, Willian Sacco

Biomarcadores urinários como preditores diagnósticos e prognósticos da injúria renal aguda em pacientes com cirrose descompensada / Willian Sacco Altran. -- Botucatu, 2026
59 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Daniela Ponce

1. Cirrose hepática. 2. Insuficiência renal aguda. 3. Marcadores bioquímicos. I. Título.

IMPACTO ESPERADO DA TESE

O trabalho tem como esperado incentivar novas abordagens de avaliação e seguimento de insuficiência renal aguda (IRA) em cirróticos descompensados, propiciando estudos de um tema ainda pouco explorado. A IRA é presente em 50% das internações e responsável pela mortalidade de mais de 20% nas internações desse grupo.

Os biomarcadores urinários se mostraram promissores na detecção precoce, estratificação etiológica e prognóstico da IRA. A lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (NGAL) realizou diagnóstico antecipado em relação a creatinina sérica e também, NGAL, fração de excreção de ureia e sódio urinários (FEUr e FENa) tiveram boa sensibilidade para diagnóstico etiológico da IRA. A Interleucina 18 (IL-18) teve correlação positiva com aumento de mortalidade.

O tratamento precoce e direcionado da IRA nos cirróticos descompensados internados permitiria uso adequado de medicações e melhor evolução clínica evitando piora do prognóstico para diálise e morte. Esse impacto positivo na qualidade de vida do paciente e também reduzindo custos hospitalares.

O benefício do trabalho também para as pesquisas clínicas futuras, mostrando possibilidade de novos estudos sobre o tema para tempo maior de acompanhamento, abordagem de outros biomarcadores e, uso desses em demais descompensações da cirrose.

EXPECTED IMPACT OF THE THESIS

The work is expected to encourage new approaches to the assessment and monitoring of acute renal failure (ARF) in decompensated cirrhotic patients, fostering studies on a topic that remains underexplored. ARF is present in 50% of hospitalizations and is responsible for over 20% of mortality in this group.

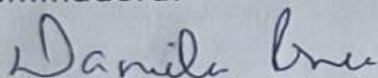
Urinary biomarkers have shown promise in the early detection, etiological stratification, and prognosis of ARF. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) provided early diagnosis compared to serum creatinine. NGAL, fractional excretion of urinary urea and sodium (FEUr and FENa) also had good sensitivity for the etiological diagnosis of ARF. Interleukin-18 (IL-18) was positively correlated with increased mortality.

Early and targeted treatment of AKI in hospitalized decompensated cirrhotic patients would allow for appropriate medication use and improved clinical outcomes, preventing worsening prognosis for dialysis and death. This would have a positive impact on patient quality of life and also reduce hospital costs.

The work would also benefit future clinical research, demonstrating the potential for further studies on the topic with longer follow-up periods, addressing other biomarkers, and their use in other forms of cirrhosis decompensation.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE WILLIAN SACCO ALTRAN, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 24 dias do mês de outubro do ano de 2025, às 8h30min, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância (Google Meet), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de WILLIAN SACCO ALTRAN, intitulada **Biomarcadores Urinários como Preditores Dignósticos e Prognósticos da Injúria Renal Aguda em Pacientes com Cirrose Descompensada**, sob orientação da Profa. Dra. Daniela Ponce. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA PONCE (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. TALLEZ BAZEIA LIMA (Participação Virtual) do(a) Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) / Londrina, Profa. Dra. SILVANA GAMA FLORENCIO CHACHÁ (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / CCBS/São Carlos - UFSCar. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. DANIELA PONCE

Dedico esse trabalho ao meu noivo, Felipe, pelas palavras de incentivo, por todo amor e parceria na vida, aos meus pais, Valdete e Aloísio, por sempre acreditarem e permitirem meu crescimento apesar das adversidades, pela educação e ensino de valores éticos e morais, aos meus amigos que entenderam meus momentos de ausência e a minha filha canina Shakira que sempre esteve ao meu lado com seu apoio emocional e carinho.

Agradecimentos

A minha orientadora Dra Daniela, pelos ensinamentos em pesquisa, pelo exemplo de profissional médica e por muitas vezes me acolher, por sempre me chamar atenção quando era pertinente, me auxiliando com melhora de conteúdo e na organização de uma equipe que permitiu nosso trabalho ser publicado

A minha equipe de Gastroclínica da UNESP, principalmente os residentes Nathália, Fernanda, Gabriel, Daniela, Rayssa, Jéssica, Marina e Ada que solicitavam os exames permitentes e informavam a checada dos pacientes ao pronto socorro.

A equipe de coleta de exames e dados, Edna, Luiz, Renan e Simone, por sempre se empenharem em anotar nossas informações.

A Faculdade de Medicina de Botucatu pelo conhecimento e crescimento tanto na residência médica, quanto aos anos de trabalho.

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu, com sua infraestrutura e funcionários para realizar avaliação dos nossos pacientes do Sistema Única de Saúde

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo número 2023/13560-3.

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do autor e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

RESUMO

Introdução: A Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes cirróticos é frequente, sendo diagnosticada em aproximadamente 40% desse grupo. **Objetivos:** Nosso estudo teve como objetivo avaliar o papel dos biomarcadores urinários (fração de excreção de sódio (FENa), fração de excreção de uréia (FEUr), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), molécula de lesão renal 1 (KIM-1) e interleucina 18 (IL-18)) como preditores do diagnóstico e etiologia da IRA, e da mortalidade dos pacientes. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte observacional prospectivo de pacientes com cirrose internados em um hospital público universitário de janeiro de 2023 a janeiro de 2024. Foram excluídos pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 e 5, em cuidados paliativos, transplantados renais, gestantes e que não conseguiram coletar amostras urinárias. Amostras de urina para dosagem de biomarcadores foram coletadas em até 48 horas da admissão hospitalar. O diagnóstico da IRA foi realizado de acordo com a classificação de KDIGO 2012 e avaliado pela classificação ATN-ISS, o estadiamento da cirrose de acordo com os escores de Child-Pugh (Child-Turcotte-Pugh) e MELD (Modelo para doença hepática terminal). Os resultados foram apresentados por meio de estatística descritiva, qui-quadrado, área sob a curva característica de operação do receptor (AUC-ROC), testes de regressão logística, com um nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** O estudo analisou 100 pacientes, idade de $58,5 \pm 16,1$ anos, as principais etiologias da cirrose foram álcool (41%) e esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH) (33%). Entre os pacientes, 56% tinham diabetes mellitus tipo 2, 52% hipertensão e 21% DRC prévia estágio 2 ou 3. A infecção foi o principal fator na descompensação da cirrose (39%). IRA ocorreu em 53% dos pacientes e a taxa de mortalidade foi de 20%. Na análise de regressão logística, foram associados à IRA, as variáveis: Child-Pugh C (OR: 1,3; IC 95%: 1,1-3,0, $p=0,029$), infecção (OR: 1,13; IC 95%: 1,3-2,0, $p=0,04$), creatinina basal (OR: 2,4; IC 95%: 1,01-4,4, valor de $p=0,01$) e NGAL urinário (OR: 1,11; IC 95%: 1,21-1,96, ($p=0,04$)). Não encontramos associação entre o desenvolvimento de IRA e KIM-1 e IL-18. As principais etiologias da IRA foram isquemia transitória (49%), renal (necrose tubular aguda isquêmica, IRA séptica e necrose tubular aguda nefrotóxica) (43,4%) e síndrome hepatorenal (SHR) (7,5%). Houve diferença entre os grupos em hematúria, proteinúria, FENa, FEUr e NGAL que foram maiores na IRA renal quando comparados à isquemia transitória e

SHR. FENa e FEUr foram excelentes preditores da etiologia da IRA (AUC-ROC >0,80, sensibilidade e especificidade >0,80), enquanto apenas NGAL foi bom preditor de lesão renal aguda antecipando o diagnóstico de IRA em $2,5 \pm 1,1$ dias e sua etiologia (AUC-ROC, sensibilidade e especificidade >0,70). Em relação à morte, Child-Pugh C, creatinina basal, KDIGO 3, IRA séptica e IL-18 foram identificadas como variáveis associadas. A IL-18 foi um bom preditor de morte (AUC-ROC =0,75, sensibilidade e especificidade >0,70). **Conclusão:** A prevalência de IRA em pacientes com cirrose descompensada é alta (53%); Child-Pugh C, infecção, creatinina basal e NGAL foram identificados como fatores associados à IRA, já hematuria, FENa, FEUr e NGAL foram associados à etiologia da IRA. Finalmente, Child-Pugh C, creatinina basal, KDIGO 3, IRA séptica e IL-18 foram associados à morte. Neste estudo, apenas NGAL foi preditor de IRA e sua etiologia, enquanto IL-18 foi preditor de prognóstico. No entanto, destacamos a importância de testes bioquímicos de menor custo e informações clínicas que foram relevantes na predição de IRA, sua etiologia e gravidade.

Palavras-chave: Cirrose. Insuficiência Renal Aguda. Marcadores Bioquímicos

ABSTRACT

Background: Acute Kidney Injury (AKI) within the context of cirrhotic patients has become increasingly frequent, being diagnosed in approximately 40% of this group. Our study aimed to evaluate the role of urinary biomarkers (fractional excretion of sodium (FENa), fractional excretion of urea (FEUr), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1), and interleukin 18 (IL-18)) as predictor of AKI diagnostic and etiology and patients mortality. **Methods:** We conducted a prospective observational cohort study of patients with liver cirrhosis admitted to a public university hospital from January 2023 to January 2024. Patients with chronic kidney disease (CKD) stages 4 and 5, in palliative care, kidney transplant patients and pregnant women, and who were unable to collect urinary samples were excluded. Urine samples for biomarkers dosage were collected within 48 hours of hospital admission. The diagnosis of AKI was performed according to KDIGO 2012 and ATN-ISS, the stage of cirrhosis according to the Child-Pugh (Child-Turcotte-Pugh) and MELD (Model for End-Stage Liver Disease) scores. The results were presented using descriptive statistics, Chi-square, ANOVA, area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC), logistic regression tests and $p < 0.05$. **Results:** This study analyzed 100 patients, age was 58.5 ± 16.1 years, the main etiologies of liver cirrhosis were alcohol (41%) and steatohepatitis associated with metabolic diseases (MASH) (33%). Among the patients, 56% had type 2 diabetes mellitus, 52% hypertension and 21% previous CKD stage 2 or 3. Infection was the main factor in decompensation of liver cirrhosis (39%). AKI occurred in 53% of the patients and mortality rate was 20%. At logistic regression analysis, Child-Pugh C (OR: 1.3; 95% CI: 1.1 - 3.0, $p = 0.029$), infection as cause of decompensation of cirrhosis (OR: 1.13; 95% CI: 1.3-2.0, $p = 0.04$), baseline creatinine (OR: 2.4; 95% CI: 1.01 – 4.4, p -value: 0.01) and urinary NGAL (OR: 1.11; 95% CI: 1.21-1.96, ($p = 0.04$)) were identified as variables associated with AKI. We found no association between the development of AKI and KIM-1 and IL-18. The main etiologies of AKI were transient ischaemia (49%), renal (ischaemic acute tubular necrosis, septic AKI and nephrotoxic acute tubular necrosis) (43.4%), and hepatorenal syndrom (HRS) (7.5%). There was difference between the groups in hematuria, proteinuria, FENa, FEUr and uNGAL which were higher in renal AKI when compared to transient ischaemia and HSR. FENa and FEUr were excellent predictors of AKI etiology (AUC-ROC > 0.80 , sensitivity and

specificity>0.80), while only NGAL was good predictor of AKI anticipating the AKI diagnosis in 2.5 ± 1.1 days and its etiology (AUC-ROC, sensitivity and specificity>0.70). Regarding death, Child-Pugh C, baseline creatinine, KDIGO 3, septic AKI and IL-18 were identified as associated variables. The uIL-18 was a good predictor of death (AUC-ROC =0.75, sensitivity and specificity>0.70). **Conclusion:** The prevalence of AKI in patients with decompensated liver cirrhosis is high (53%) and Child-Pugh C, infection as the cause of cirrhosis decompensation, baseline creatinine and NGAL were identified as factors associated with AKI. Hematuria, FENa, FEUR and NGAL were associated with the etiology of AKI. Finally, Child-Pugh C, baseline creatinine, KDIGO 3, septic AKI and IL-18 were associated with death. In this study, only NGAL was predictor of AKI and its etiology, while IL-18 was predictor of prognosis. However, we highlight the importance of lower-cost biochemical tests and clinical information which were relevant in predicting AKI, its etiology and severity.

Keywords: Cirrhosis. Acute Renal Failure. Biochemical Markers

SUMÁRIO

Folha de Rosto	01
Ficha catalográfica	02
Impacto esperado da tese	03
Ata de defesa pública	04
Dedicatória	05
Agradecimentos	06
Resumo	07
Abstract	09
Sumário	11
Introdução	12
Justificativa	17
Hipótese.	17
Objetivos	17
Objetivos Gerais	18
Objetivos específicos	18
Pacientes e Métodos	18
Pacientes	18
Métodos	19
Análise de Dados	20
Resultados	20
Discussão	30
Conclusão	35
Referências	36
Anexos	44
Artigo Publicado	49

1. Introdução

A cirrose é uma doença resultante de múltiplas injúrias com inflamação crônica por diversas etiologias, que destroem a estrutura e prejudicam a função do fígado por vias patológicas semelhantes. A ativação inute persistente promove vasoconstrição hepática, destruição de hepatócitos, deposição de colágeno e de componentes da matriz extracelular levando a perda de função, ao desenvolvimento de fibrose avançada e hipertensão portal (HP).¹

A história natural da doença é caracterizada por um período assintomático, perdurando por anos, entretanto a progressão da HP e, da perda de função, por novas agressões, manifesta-se por um fenótipo clínico descompensado com icterícia, ascite, encefalopatia e hemorragia digestiva. Nesse contexto, a piora clínica pode ser acelerada por outras complicações como ressangramento digestivo, lesão renal, síndrome hepatopulmonar e infecções.²

A transição para cirrose descompensada ocorre de 5 a 7% ao ano, tornando-se uma doença sistêmica com disfunção de múltiplos órgãos.³ Nesse estágio, o indivíduo apresenta desbalanço hemodinâmico com vasodilatação esplâncnica secundária a HP e por consequência, hiperdinâmica cardíaca, na tentativa de manter a circulação sanguínea normal. Todavia, a vasodilatação arterial sistêmica e esplâncnica leva a hipoperfusão renal e mecanismos compensatórios são ativados para vasoconstrição e retenção de água e sódio (sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e secreção de arginina-vasopressina).^{4,5} Em estágios mais avançados, a dessensibilização de mecanismos vasoconstritores, disfunção endotelial vascular e anormalidades cardíacas reduzem a responsividade e agravam a hipovolemia efetiva por não permitirem aumento do débito cardíaco para mecanismo compensatório.⁶

O cirrótico descompensado possui desregulação da resposta imune, libera produtos da degradação celular e apoptose; como citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio na circulação sistêmica com aumento da vasodilatação portal, arterial esplâncnica e posteriormente, sistêmica. Haja visto que também ineficaz, a defesa contra as infecções, devido a depressão da imunidade inata e adquirida. Assim, há modificação de sua microbiota intestinal e permissividade a translocações bacterianas resultando em pior prognóstico e menor sobrevida. Nesse mecanismo imunológico deficitário, um insulto agudo (infecções, desidratação,

medicações, entre outros) interfere nesse equilíbrio tenuous com ativação de citocinas, produtos bacterianos e espécies reativas de oxigênio/nitrogênio levando às disfunções cardiovasculares, multiorgânicas e sistêmicas. Tendo em vista esse quadro, atualmente utilizamos a nomenclatura *Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)*.^{4,7}

O termo ACLF é utilizado para descompensações agudas que resultam na insuficiência hepática e uma ou mais falências de outros órgãos, em paciente com doença hepática crônica com ou sem cirrose e está associada com aumento da mortalidade em um período de 28 dias de até 3 meses desde o início do quadro.⁸ Dentre os outros órgãos acometidos, o rim, por injúria renal aguda (IRA), é o mais envolvido nessas situações.

A IRA é comum em pacientes cirróticos, afetando entre 30 e 50% dos indivíduos hospitalizados com cirrose.⁹⁻¹¹ Embora múltiplas causas podem levar à IRA, a lesão pré-renal, também chamada de isquemia transitória, parece ser a mais comum. Dentre as etiologias da IRA, o piores prognósticos são observados na síndrome hepatorenal aguda (SHR) e na necrose tubular aguda (NTA).¹²⁻¹⁵

Nos últimos anos, novas definições e classificações de IRA na cirrose surgiram com base no aumento da creatinina sérica (CrS) e na redução da produção de urina.¹⁶⁻²⁰ A classificação mais utilizada é do *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012)* tendo em vista o aumento absoluto da CrS maior ou igual a 0,3 mg/dl em pelo menos 48h, elevação do seu percentual em 50% do valor basal dos últimos três meses ou redução do débito urinário, abaixo de 0,5ml/kg/h em 6 horas.

O estadiamento da IRA possui três classificações: *KDIGO 1*: aumento de 1,5 a 1,9 vezes na linha de base ou elevação maior ou igual a 0,3 mg/dl da creatinina sérica ou redução de diurese com valor menor que 0,5 ml/kg/h por 6 a 12 horas; no *KDIGO 2*: aumento de 2,0 a 2,9 vezes na linha de base da creatinina sérica ou redução da diurese com valor menor que 0,5 ml/kg/h num período maior ou igual a 12 horas; no *KDIGO 3*: aumento de 3,0 ou mais vezes a linha de base ou valor total maior que 4,0mg/dl na creatinina sérica, redução na diurese menor que 0,3ml/kg/h por período mínimo de 24 horas, anúria maior ou igual a 12 horas, realização de diálise ou em pacientes menores que 18 anos, uma taxa de filtração glomerular menor que diminuição 35 ml/min/1,73m².²¹

No paciente cirrótico, o grupo *International Club of Ascites (ICA)*, adaptou o estadiamento da IRA, definido pelo KDIGO, em estágio 1A (creatinina sérica inferior a 1,5mg/dl) e 1B (creatinina sérica igual ou superior a 1,5mg/dl) e não considera o débito

urinário, uma vez que esses pacientes são, geralmente, oligúricos devido a retenção de sódio.¹⁹ A hipovolemia relativa (sequestro de líquidos para o sistema portal, ativação de mecanismos de retenção de sódio e água e inadequada resposta cardiovascular) associada a outras descompensações, causam a injúria pré-renal que, não adequadamente tratada, avança para KDIGO 2 e 3, e pode estar associada à síndrome hepatorenal aguda (SHR-IRA) em cirróticos descompensados com ascite ou para o outro fenótipo, isquêmico, a necrose tubular aguda (NTA).^{4,5,22}

Na IRA, a SHR e a NTA, pioram o prognóstico e aumentam a mortalidade intra-hospitalar.¹³ Nesse contexto, a reposição volêmica intravascular, a retirada de drogas nefrotóxicas e o tratamento das descompensações poderiam evitar esse agravo. A desidratação como etiologia da disfunção renal no cirrótico é de difícil avaliação devido a desbalanço e acúmulo de líquido em terceiro espaço, principalmente em abdome, por formação de ascite e membros inferiores, relacionado a baixa capacidade de coloidosmótica por hipoalbuminemia e exsudação hepática por vasodilatação do território portal.

O débito urinário (DU) é reduzido devido a retenção de sódio e uso prévio de diuréticos, geralmente oligúrico em cirróticos descompensados em ascite, entretanto o DU deve ser analisado no contexto clínico com monitoramento rigoroso para detectar IRA moderada a grave mais cedo e reduzir a sobrecarga de fluidos. Recentemente, uma combinação de danos e biomarcadores funcionais foi proposta pelo grupo do consenso ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) para ser usada, juntamente com informações clínicas, para definir IRA e melhorar a precisão do diagnóstico e estadiamento, mas seu papel em pacientes com cirrose ainda precisa ser determinado.²³

É importante mencionar que todas as definições de IRA em pacientes cirróticos ainda usam creatinina, apesar de suas múltiplas limitações nesses pacientes.^{24,25} Uma das principais desvantagens da CrS é o lapso de tempo entre o início da lesão renal e o aumento dos níveis de CrS.²⁶ Este período pode potencialmente representar uma janela terapêutica importante quando a causa da SHR ainda pode ser revertida. Outra limitação importante é que a CrS não tem capacidade discriminatória com relação à etiologia da lesão renal. Além disso, pacientes com doença hepática têm sarcopenia, diminuição da síntese hepática de creatinina e aumento da secreção tubular de creatinina, o que se traduz em superestimação da taxa de filtração glomerular (TFG) real.²⁷⁻²⁹

A ascite aumenta o volume total de distribuição da creatinina, levando a uma concentração sérica artificialmente reduzida.³⁰ Outros exames laboratoriais como o bicarbonato sérico, o pH sanguíneo, o sódio e o potássio, geralmente, têm valores imprecisos devido a osmolaridade menor devido à diluição volêmica causada pela retenção de líquidos. Essas restrições quanto à utilidade da creatinina sérica têm incentivado investigações para identificar novos biomarcadores que sejam mais sensíveis, específicos e precoces no diagnóstico e prognóstico da IRA.

Entre esses biomarcadores, destacam-se os marcadores de lesão tubular, como a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), a molécula de lesão renal tipo 1 (KIM-1) e a Interleucina 18 (IL-18).

A NGAL, uma proteína presente no soro e na urina, tem se mostrado promissora como biomarcador para detecção precoce da Lesão Renal Aguda. Em condições normais, a NGAL é produzida em quantidades mínimas pelo rim (especificamente pelos túbulos distais), traqueia, estômago e cólon. No entanto, sua liberação ocorre quando há ativação de neutrófilos. Em condições saudáveis, a NGAL filtrada é completamente reabsorvida no túbulo contorcido proximal (TCP), resultando em quantidades mínimas ou ausentes na urina. Danos no TCP impedem essa absorção, levando a níveis elevados de NGAL na urina. Além disso, a produção de NGAL pode surgir a partir de néfrons distais lesados, contribuindo para o aumento persistente de NGAL urinário em casos de lesões permanentes.

O NGAL tem sido validado em diversos estudos como um preditor específico, sensível e precoce de IRA em contextos como cirurgia cardíaca, exposição a contrastes e sepse. Sua detecção na urina até 48 horas antes do aumento da creatinina sérica tem demonstrado alta sensibilidade e acurácia. Similarmente, a KIM-1, uma glicoproteína transmembrana, é minimamente detectada em tecidos renais e urina, mas sua produção aumenta significativamente em resposta a danos renais. Estudos associam a detecção urinária de KIM-1 a processos isquêmicos e lesões tubulares agudas, oferecendo diagnóstico precoce. Além disso, elevados níveis de KIM-1 urinária têm sido ligados a prognósticos desfavoráveis, como a necessidade de diálise e mortalidade.

Outro biomarcador, a Interleucina-18 (IL-18), é um mediador chave da IRA isquêmica. Sua ativação ocorre no túbulo renal proximal e sua presença elevada na urina tem alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da IRA, embora possa ser

minimamente elevada em situações como azotemia pré-renal, infecção do trato urinário, doença renal crônica e síndrome nefrótica.

Em pacientes cirróticos, os biomarcadores NGAL e IL-18 têm auxiliado na identificação das causas da IRA. O NGAL urinário, por exemplo, apresenta níveis significativamente maiores em casos de necrose tubular aguda do que em casos de dano renal agudo pré-renal. Dada a elevada morbidade e mortalidade associada à IRA em pacientes com doenças hepáticas, e as limitações dos marcadores tradicionais como creatinina e débito urinário, o uso de biomarcadores como NGAL, KIM-1 e IL-18 se mostra de extrema importância. Esses biomarcadores podem desempenhar um papel crucial como preditores diagnósticos e prognósticos da IRA, permitindo diagnóstico e tratamento precoces e, conseqüentemente, redução da mortalidade³¹⁻³⁵.

Além disso, ferramentas de diagnóstico como biomarcadores urinários “fração de excreção de sódio (FENa) e fração de excreção de ureia (FEUr) e o exame de ultrassonografia point-of-care” realizado no local de atendimento podem ser usados para diferenciar as causas de IRA e no tratamento nesses pacientes.

A FENa e a FEUr são alteradas na IRA porque refletem a capacidade dos rins de reabsorver sódio e ureia, sendo a FENa tipicamente baixa (<1%) na pré-renal porque o rim tenta conservar o sódio e o volume de líquidos, reabsorvendo-os intensamente para restaurar o volume sanguíneo. Já na IRA intrínseca, a FENa é elevada (>2%) porque as células tubulares estão danificadas e não conseguem reabsorver o sódio de forma eficaz. A FEUr segue um padrão semelhante, sendo baixa na IRA pré-renal e alta na parenquimatosa.

Na cirrose, a medição de FENa <1% para diferenciar NTA de SHR ou pré-renal foi considerada inútil, uma vez que FENa <1% é comum em todos os tipos de pacientes com cirrose (não-IRA e qualquer etiologia de IRA). No entanto, se usar um limite inferior de FENa <0,5%, por exemplo, em combinação com julgamento clínico e outros biomarcadores urinários, como proteinúria, hematúria ou novos biomarcadores, o teste pode ter especificidade melhorada na identificação da etiologia de IRA, diferenciando NTA de SHR e pré-renal.³¹⁻³⁵ NGAL é um dos biomarcadores de lesão mais promissores e amplamente estudados, com níveis significativamente maiores na NTA do que na SHR³¹⁻³⁸ e combinar marcadores como FENa, KIM-1 e NGAL foi melhor do que usar um marcador sozinho na identificação de SHR, especialmente após adicionar parâmetros clínicos.³⁸ No entanto, o nível de biomarcadores que

podem diferenciar entre os fenótipos de IRA e, conseqüentemente, a resposta ao tratamento e a sobrevivência permanece desconhecido.

Dada a maior taxa de mortalidade de pacientes com cirrose e IRA e a falta de estudos, decidimos investigar o papel dos biomarcadores urinários como preditores do diagnóstico e etiologia de IRA e mortalidade de pacientes.

2. Justificativa

Diante da alta prevalência de IRA entre os pacientes cirróticos descompensados que contribui significativamente para elevada morbimortalidade, limitações dos tradicionais biomarcadores como creatinina e débito urinário nessa população específica e carência de estudos abordando biomarcadores alternativos, torna-se necessário justificar a realização deste estudo com o objetivo de estabelecer o papel dos biomarcadores urinários (FENa, FEUr, NGAL, KIM-1 e IL-18) para o diagnóstico e prognóstico da IRA.

Uma vez que a contribuição dos marcadores como preditores de diagnóstico e prognóstico da IRA seja confirmada, isso permitirá a implementação de intervenções clínicas precoces e menos invasivas, destinadas a reduzir a morbimortalidade nessa população estudada.

3. Hipótese

Esse estudo tem como hipótese principal que biomarcadores urinários (FENa, FEUr, NGAL, KIM-1 e IL-18) identificam precocemente o diagnóstico de IRA, os diferenciais da etiologia e correlacionam ao prognóstico do paciente cirrótico descompensado. A partir dessas informações, os tratamentos seriam realizados antecipadamente, evitando a progressão para IRA avançada, diálise e morte. Identifica-se na literatura a escassez de estudos sobre biomarcadores urinários em cirróticos, e que esse estudo poderá trazer novos conhecimentos sobre o tema.

4. Objetivos

Ao estudar pacientes com hepatopatia crônica descompensada admitidos no HC – FMB, este trabalho teve como objetivos:

4.1 Objetivos Gerais:

- Identificar a incidência da IRA e os fatores de risco para o seu desenvolvimento
- Classificar a IRA em comunitária e hospitalar
- Determinar a etiologia da IRA de acordo com a identificação do insulto e dos índices urinários
- Avaliar o impacto da IRA no prognóstico do paciente
- Analisar os fatores associados ao óbito

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia dos biomarcadores urinários NGAL, KIM-1, IL-18, FENa e FEUr como preditores diagnósticos e prognósticos da IRA em pacientes hepatopatas crônicos descompensados.
- Avaliar a eficácia dos biomarcadores urinários NGAL, KIM-1, IL-18, FENa e FEUr na diferenciação dos diferentes fenótipos da IRA (pré renal, renal e SHR).

5. Pacientes e Métodos

5.1 Pacientes

Este foi um estudo prospectivo longitudinal e observacional. Todos os pacientes com cirrose foram admitidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil (Universidade Estadual de São Paulo–UNESP) e acompanhados prospectivamente desde o momento da admissão até a alta, apresentando descompensação do seu quadro na admissão ou durante a internação. A equipe de pesquisa visitou o pronto-socorro e as enfermarias diariamente de janeiro de 2023 a janeiro de 2024 e coletou dados de todos os pacientes com cirrose admitidos no hospital. Foram excluímos pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 e 5 (depuração de creatinina < 30 ml/min), transplantados renais, com internação hospitalar < 24 h, em cuidados paliativos, pacientes já admitidos com IRA e sem exames urinários nas primeiras 48 horas após a admissão. Dados completos sobre inclusões e exclusões são mostrados na Figura

1; as classificações, fórmulas e escalas prognósticas utilizadas (Chil-Pugh, MELD, IRA-KDIGO, ATN-ISS, CKD-EPI e TFG) (Anexo A)

Este projeto foi encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu para apreciação e apenas iniciado após sua aprovação (CAAE 74344823.4.0000.5411). Todos os pacientes que participaram desse estudo foram esclarecidos sobre seus objetivos e resultados esperados e iniciado somente após o consentimento, devendo preencher o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

5.2 Métodos

Os dados dos pacientes foram coletados pela mesma equipe de pesquisa, por meio de consultas ao paciente e ao seu prontuário médico, desde sua admissão na enfermaria até seu desfecho (alta ou óbito).

A partir das informações clínicas e laboratoriais obtidas, foi elaborado protocolo constando de dados de identificação dos pacientes (sexo, idade, peso, comorbidades), etiologia da CH, motivo da descompensação da CH, Child-Pugh, MELD e escore específico para IRA (ATN-ISS) nos casos de IRA, avaliação de função renal por meio da dosagem da creatinina sérica e verificação de débito urinário realizado diariamente até o desfecho (alta ou óbito), dosagem do NGAL, KIM-1 e IL-18 realizada nas primeiras 24h da admissão hospitalar, índices urinários fração de excreção de sódio e de ureia realizados nas primeiras 48h da admissão hospitalar, desfecho do paciente (alta ou óbito), necessidade de diálise (indicação e modalidade) e tempo de internação hospitalar.

A IRA em pacientes com cirrose foi definida e classificada de acordo com os critérios KDIGO2012 e o consenso da ADQI e ICA 2024 com base no aumento da creatinina sérica $> 0,3$ mg/dl em 48 h ou $> 50\%$ do valor basal conhecido ou presumido como tendo ocorrido nos 7 dias anteriores.²¹ A creatinina basal foi definida como o menor valor de creatinina sérica nos últimos 6 meses antes da IRA ou, para aqueles sem essa medição, o menor valor alcançado durante a hospitalização na ausência de diálise.³⁹

Em relação aos fenótipos da IRA, eles foram classificados em pré-renal, renal (NTA) ou SHR de acordo com as manifestações clínicas como identificação de insulto,

exames laboratoriais e recuperação da função renal após 24 horas de ressuscitação com volume adequado (quando clinicamente indicado).²⁴⁻²⁵

Na etiologia pré-renal, insulto isquêmico foi identificado, não houve hematuria e proteinúria em exames de urina e a função renal melhorou após 24 horas da ressuscitação com volume. Os critérios para o diagnóstico de SHR foram cirrose com ascite, ausência de melhora na creatinina sérica e/ou débito urinário dentro de 24 horas após reposição de volume adequado (quando clinicamente indicado), ausência de fortes evidências clínicas ou laboratoriais para uma explicação alternativa como causa primária de IRA (sepse, nefrotoxinas, instabilidade hemodinâmica, proteinúria, hematuria, alterações na ultrassonografia).²³

5.3 Análise de dados

O tamanho da amostra foi calculado, considerando que a diferença urinária no valor urinário do biomarcador NGAL entre a população com e sem IRA seria de 50 pg/ml, desvio padrão de 80 pg/ml, erro alfa de 0,05, o poder do estudo de 80%, exigindo a inclusão de pelo menos 80 pacientes.

A análise dos dados foi realizada usando o SAS para Windows (versão 9.2, SAS Institute, Cary, NC, EUA, 2012). Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas usando médias \pm desvio padrão e aquelas com distribuição não normal como mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram apresentadas como n (%). Para a análise de variáveis contínuas, o teste t de Student foi usado para dados com distribuição paramétrica. Para a análise de variáveis categóricas, o teste qui-quadrado foi usado. Também usamos regressão logística para identificar variáveis associadas à IRA e óbito. Foram incluídas no modelo de variáveis que apresentaram $p < 0.1$ na análise univariada, excluindo-se as colineares.

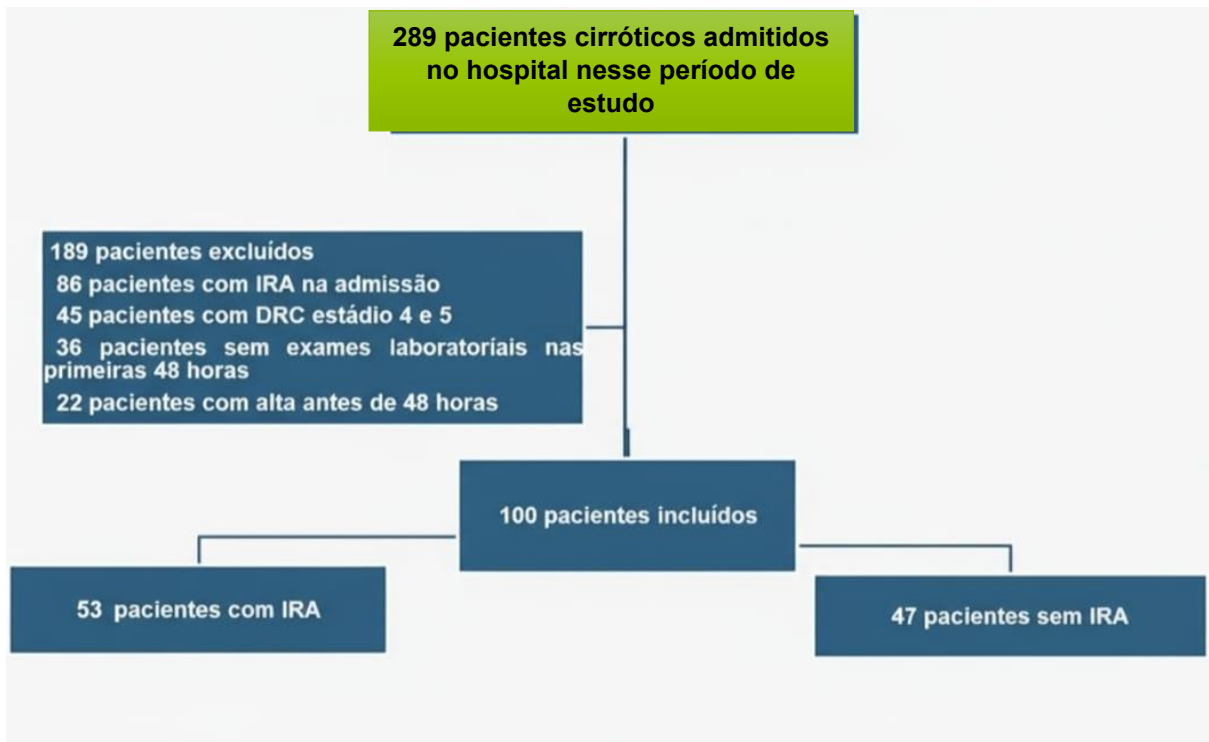
Foi utilizado área sob a curva (AUC-ROC) para determinar a capacidade dos biomarcadores urinários discriminar o diagnóstico, etiologia e prognóstico da IRA. Os pontos de corte ótimos foram determinados pelos maiores valores de sensibilidade e especificidade mostrados na análise AUC-ROC. Em todos os testes, as diferenças foram consideradas significativas a 5%.

6. Resultados

Cem pacientes foram incluídos na análise final (Fig. 1). A idade média foi de $58,5 \pm 16,1$ anos, 72% eram do sexo masculino, a maioria apresentava comorbidades (65,4%), sendo hipertensão, diabetes mellitus e doença renal crônica (DRC) as mais frequentes (em 52, 56 e 21% dos pacientes, respectivamente). MELD foi de $18,96 \pm 3,1$ e Child-Pugh B foi o mais frequente (39%). As principais etiologias da cirrose foram álcool (41%) e disfunção metabólica associada à esteatohepatite (MASH-33%). A principal causa de descompensação hepática foi infecciosa (39%).

Cinquenta e três pacientes (53%) desenvolveram IRA e a maioria dos pacientes foi classificada como KDIGO 1 (43,4%), enquanto KDIGO 3 ocorreu em 35,8% e KDIGO 2 em 22,6%. NTA-ISS foi de $0,32 \pm 0,11$, terapia de substituição renal aguda foi indicada em 15%. IRA desenvolvida 2,5 \pm 1,1 dia após a hospitalização. A taxa de mortalidade do foi de 20% dos cirróticos incluídos no estudo.

Figura 1: Pacientes admitidos no estudo com critérios de exclusão.



IRA: Injúria renal aguda DRC: Doença renal crônica

Os grupos sem IRA (n=47) e com IRA (n=53) foram semelhantes em gênero, idade, hipertensão, diabetes e exames laboratoriais séricos na admissão. O grupo IRA apresentou mais MELD ($14,29 \pm 4,27$ vs $20,29 \pm 5,90$, $p < 0,01$), maior creatinina basal ($0,79 \pm 0,21$ vs. $1,09 \pm 0,42$ $p = 0,0009$), maior Child-Pugh B e C (38,30 vs 51,60 e

23,4 vs 45,3, respectivamente, $p < 0,05$), maior DRC (12,8 vs. 28,3%, $p = 0,04$), infecção foi maior como causa de descompensação da cirrose (29,7 vs. 47,2%) e apresentou maior proteinúria e hematúria na admissão (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes quanto à presença ou não de IRA.

VARIÁVEIS	GERAL (n=100)	SEM IRA (n=47)	COM IRA (n=53)	VALOR p
Sexo masculino (%)	72 (72)	34 (72,3)	38 (71,6)	0,28
Idade	58,5± 16,1	57.5 ± 16,6	59.4 ± 14,6	0,08
Causa da cirrose (%)				
Alcólica	41 (41)	21 (44,6)	21(39,6)	0,23
MASH	33 (33)	16 (34)	17 (32)	0,52
MELD	18,96± 3,1	14,29± 4,27	20,29± 5,9	<0,01
Child-Pugh A (%)	26 (26)	19 (40,4)	7 (13,2)	0,006
Child-Pugh B (%)	39 (39)	18 (38,3)	21 (51,6)	0,008
Child-Pugh C (%)	35 (35)	11 (23,40)	24 (45,3)	0,007
Infecção como causa da descompensação	39 (39)	14 (29,7)	25 (47,2)	0,004
Creatinina basal (mg/dl)	0,91± 036	0,79±0,21	1,09±0,42	<0,01
Diabetes (%)	56 (56)	25 (53,2)	31 (58,5)	0,22
Hipertensão (%)	52 (52)	20 (42,5)	32 (60,4)	0,43
DRC (%)	21 (21)	6 (12,8)	15 (28,3)	0,04
TFG basal (ml/min)	91,6± 23,3	108,3± 14,69	92,8± 26,64	0,013
Hematúria (%)	36 (36)	12 (25,6)	24 (45,3)	0,003
Proteinúria (%)	26 (16)	6 (12,8)	16 (30,2)	0,02
Albumina (g/dl)	3,39± 0,5	3,19± 0,4	3,42± 0,6	0,6
Proteína C reativa	3,31± 2,5	2,5± 3,2	3,9± 1,35	0,47
Leucócitos	5,31± 2,8	4,8± 3,2	6,2± 1,33	0,04
Plaquetas	133,31± 2,5	139,9± 3,2	122,5± 1,35	0,47
Tempo de trombina	3,61± 1,5	3,12± 1,2	3,85± 1,35	0,08
Tempo de Tromboplastina parcial ativada	19,31± 12,5	18,9± 13,2	20,3± 12,35	0,47
Hemoglobina (mg/dl)	8,407± 5,27	8,65± 4,5	8,2± 5,8	0,78

IRA: Injúria renal aguda MASH: Esteatohepatite associada a disfunção metabólica MELD: Escore de classificação de doença hepática terminal Child-Pugh: Classificação prognóstica de cirrose DRC: Doença Renal Crônica TFG: Taxa de filtração glomerular

Em relação aos biomarcadores urinários, não houve diferença entre pacientes sem IRA vs IRA em KIM-1 e IL-18. No entanto, NGAL foi maior em pacientes com IRA

($152,11 \pm 67,09$ vs $377,56 \pm 57,61$, $p = 0,01$). (Tabela 2). A área sob a curva do NGAL foi 0,68, o *cut off* foi 120 pg/ml e sensibilidade e especificidade de 72,4 e 70,4%, respectivamente ($p = 0,02$, IC 0,51-0,76), conforme mostrado na Figura 2. NGAL antecipou o diagnóstico de IRA de acordo com os critérios KDIGO em $2,5 \pm 1,1$ dia.

Tabela 2. Biomarcadores urinários dos pacientes de acordo com a presença de IRA

VARIÁVEIS	Não IRA (n=47)	IRA (n=53)	VALOR p
FENa (%)	0,83± 0,11	1,03±0,59	0,08
FEUr(%)	28,31± 11,13	32,64± 9,23	0,06
NGAL (pg/ML)	152,11± 67,09	377,56± 57,61	0,01
KIM-1 (pg/ML)	178,90± 53,20	167,30± 22,35	0,68
IL-18 (pg/ML)	86,90± 38,34	101,60± 43,20	0,59

IRA: Injúria renal aguda FENa: Fração de excreção de sódio FEUr: Fração de excreção de uréia NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos KIM-1: molécula de lesão renal tipo 1 IL18: Interleucina 18

Na análise de regressão logística, Child-Pugh C (OR: 1,3; IC 95%: 1,09-1,01, $p=0,029$), infecção como causa de descompensação da cirrose (OR: 1,13; IC 95%: 1,0-2,01, $p=0,04$), creatinina basal (OR: 2,41; IC 95%: 1,07 – 4,41, valor de p : 0,01) e NGAL urinário (OR: 1,11; IC 95%: 1,02-1,96, ($p= 0,04$) foram identificados como variáveis associadas à IRA (tabela 3).

Tabela 3- Regressão logística para IRA em pacientes com cirrose

Variáveis	OR (IC 95%)	Valor p
Child-Pugh C	1,3 (1,09–3,01)	0,029
Infecção como causa de descompensação	1,13 (1,03 – 2,01)	0,04
Creatinina basal (mg/dl)	2,41 (1,07 – 4,41)	0,01
NGAL urinário	1,11 (1,02 – 1,96)	0,04

IRA: Injúria renal aguda Child-Pugh: Classificação de prognóstico de cirrose NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

As principais etiologias da IRA foram isquemia transitória (49%), renal (necrose tubular isquêmica, IRA séptica e necrose tubular nefrotóxica em 43,4%) e SHR (7,5%). Houve diferenças entre etiologias de IRA em FENa ($0,23 \pm 0,11$ vs $1,43 \pm 0,59$ vs $0,21 \pm 0,09$, $p < 0,01$), FEUr ($26,64 \pm 7,13$ vs $40,64 \pm 9,23$ vs $28,64 \pm 11,61$, $p < 0,01$), proteinúria (7,7 vs 73,9 vs 3,8%, $p < 0,01$), hematúria (7,7 vs 82,6 vs 25%, $p < 0,01$) e NGAL ($389,12 \pm 170,61,5$ vs $553,47 \pm 117,09$ vs $377,56 \pm 168,5$, $p = 0,05$), que foram maiores na NTA quando comparados a pré-renal e SHR, conforme mostrado na tabela 4. Não houve diferença entre os grupos em IL-18 e KIM-1.

FENa e FEUr foram excelentes preditores da etiologia da IRA (AUC-ROC $> 0,80$, sensibilidade e especificidade $> 0,80$), enquanto NGAL foi um bom preditor de IRA (AUC-ROC, sensibilidade e especificidade $> 0,70$), conforme mostrado na tabela 5 e figura 3.

Tabela 4. Biomarcadores urinários dos pacientes de acordo com as diferentes etiologias da IRA

VARIÁVEIS	IRA transitória (n=26)	IRA renal (n=23)	SHR (n=4)	VALOR p
Hematúria (%)	2 (7,7)	19 (82,6) *	1(25)	<0,01
Proteinúria (%)	2 (7,7)	17 (73,9) *	1 (3,8)	<0,01
FENa (%)	$0,23 \pm 0,11$	$1,43 \pm 0,59$ *	$0,21 \pm 0,09$	<0,01
FEUr(%)	$26,64 \pm 7,13$	$40,64 \pm 9,23$ *	$28,64 \pm 11,21$	<0,01
NGAL (pg/ML)	$389,12 \pm 170,61$	$553,471 \pm 117,09$	$377,56 \pm 168,50$	0,05
KIM-1 (pg/ML)	$173,3 \pm 42,5$	$188,91 \pm 153,2$	$177,3 \pm 22,35$	0,68
IL-18 (pg/ML)	$99,9 \pm 41,84$	$186,9 \pm 88,34$	$101,6 \pm 43,2$	0,59

IRA: Injúria renal aguda FENa: Fração de excreção de sódio FEUr: Fração de excreção de uréia NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos KIM-1: molécula de lesão renal tipo 1 IL18: Interleucina 18

Figura 2. Análise ROC de NGAL em pacientes com cirrose com IRA vs não IRA

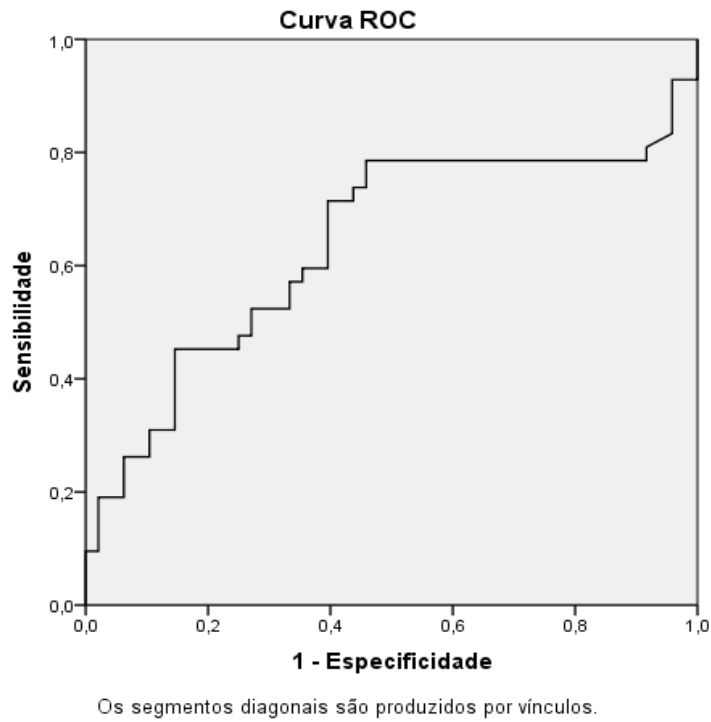


Figura 3A. Análise ROC de NGAL em pacientes com cirrose com IRA renal vs isquemia transitória ou SHR.

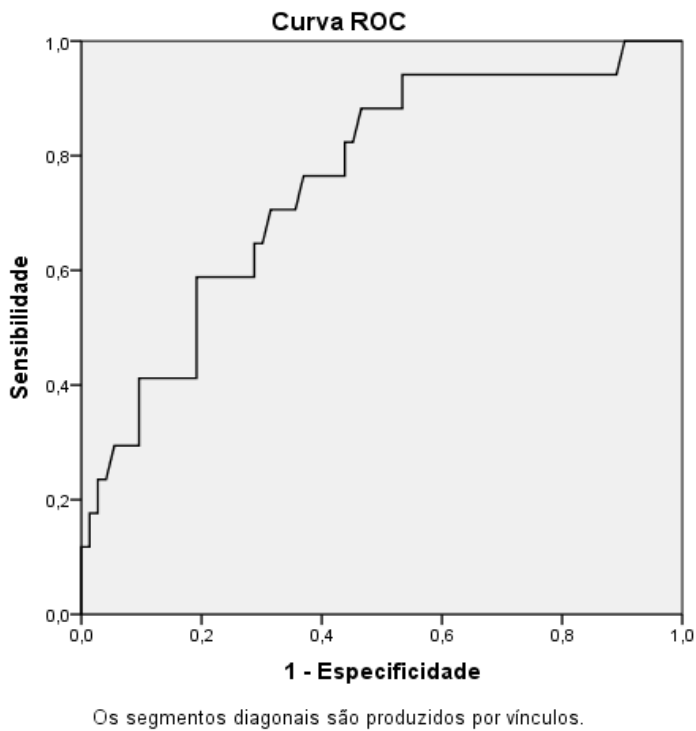


Figura 3B. Análise ROC de FENa em pacientes com cirrose com IRA renal vs isquemia transitória ou SHR

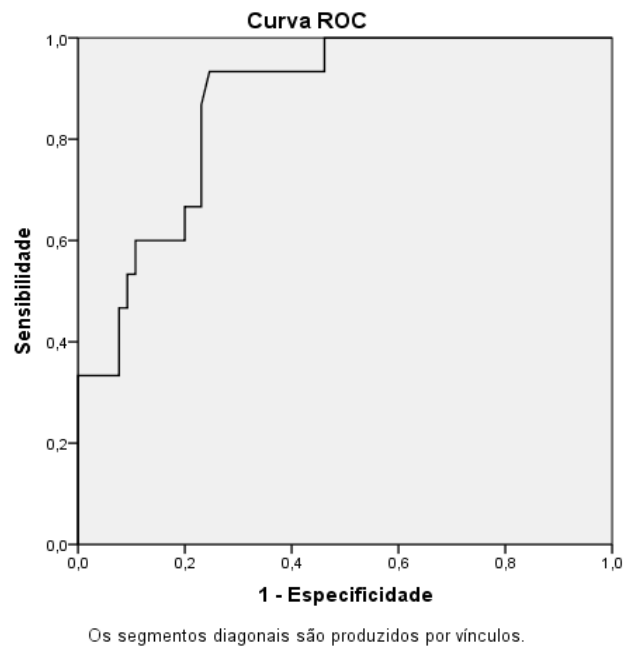


Figura 3C. Análise ROC de FEU em pacientes com cirrose com IRA renal vs isquemia transitória ou SHR

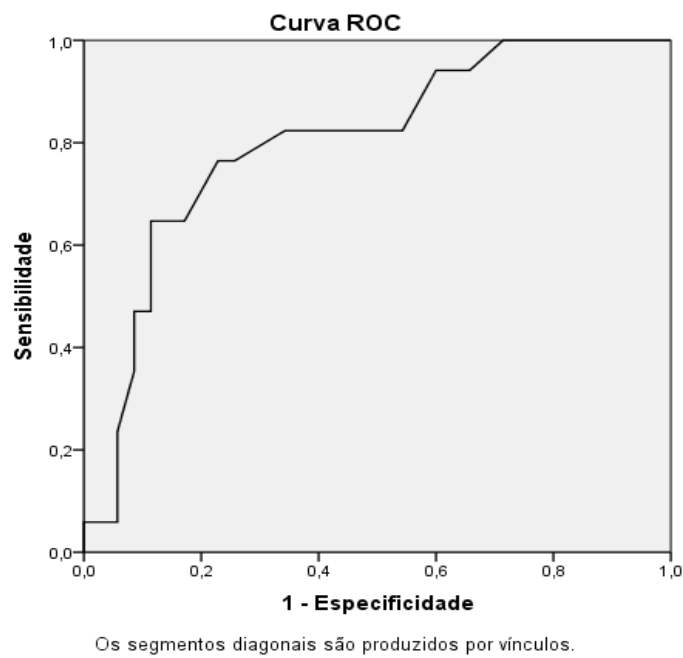


Tabela 5. Sensibilidade e Especificidade de FENa, FEU, NGAL, KIM-1 e IL-18 urinários na etiologia de IRA (renal vs não renal) (n=53).

Biomarcadores urinários	AUC-ROC	P valor	Cut off	Sensibilidade	Especificidade	IC(95%)
FENa (%)	0,87	<0,01	0,8%	93,3	76,5	0,78-0,95
FEUr(%)	0,80	<0,01	32,5%	82,5	73,5	0,67-0,93

NGAL (pg/ML)	0,75	<0,01	130	76,5	70,5	0,63-0,88
KIM-1 (pg/ML)	0,54	0,09	100	60,5	55,6	0,65-1,02
IL-18 (pg/ML)	0,53	0,08	85	59,5	54,6	0,64-1,05

IRA: Injúria renal aguda FENa: Fração de excreção de sódio FEUr: Fração de excreção de uréia NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos KIM-1: molécula de lesão renal tipo 1 IL18: Interleucina 18

A tabela 6 mostra as características clínicas e laboratoriais da população de acordo com o desfecho hospitalar. Os grupos foram semelhantes em gênero, comorbidades, etiologia da cirrose, exames laboratoriais na admissão hospitalar. Os dois grupos foram estatisticamente diferentes em idade ($56 \pm 16,6$ vs $62,4 \pm 14,6$; $p=0,04$), Child-Pugh C (8 vs 20%, $p=0,04$), MELD ($17,51 \pm 6,27$ vs $22,29 \pm 8,9$, $p=0,04$), álcool como etiologia da cirrose (38,7 vs 50%, $p=0,04$), IRA (47,5 vs 75%, $p<0,01$), KDIGO 3 (11,2 vs 50%, $p<0,01$), terapia de substituição renal aguda (3,7 vs 60%, $p<0,01$), creatinina basal ($0,86 \pm 0,21$ vs $1,10,42$, $p=0,04$), leucócitos ($6,2 \pm 3,2$ vs $9,1 \pm 1,2$), 3,33, $p=0,04$) e proteína C reativa na admissão hospitalar ($3,1 \pm 2,2$ vs $4,8 \pm 1,35$, $p=0,04$). SHR e IRA séptica foram associadas à morte (tabela 7). O IL-18 foi um bom preditor de morte (AUC-ROC, sensibilidade de 0,80 e especificidade 0,70), FENa, FEUr, KIM-1 e NGAL não foram associados à morte (tabelas 8 e 9).

Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes quanto à mortalidade

VARIÁVEIS	GERAL (n=100)	Não óbito (n=80)	Óbito (n=20)	VALOR p
Sexo masculino (%)	72 (72)	57 (71,2)	15 (75)	0,91
Idade	58,5± 16,1	56 ± 16,6	62,4 ± 14,6	0,03
Causa da cirrose (%)				
Alcólica	41 (41)	31 (38,7)	10 (50)	0,04
MASH	33 (33)	28 (35)	5 (25)	0,09
MELD	18,96± 3,1	17,51 ± 6,27	22,29± 8,9	0,04
Child-Pugh A (%)	26 (26)	23 (28,7)	3 (15)	0,04
Child-Pugh B (%)	39 (39)	30 (37,5)	9 (45)	0,09
Child-Pugh C (%)	35 (35)	27 (30,6)	8 (40)	0,04
Infecção como causa da descompensação	39 (39)	28 (33,7)	11 (55)	0,03
Creatinina basal (mg/dl)	0,91± 0,36	0,86±0,21	1,1±0,42	0,04
Diabetes (%)	56 (56)	49 (61,3)	7 (70)	0,22
Hipertensão (%)	52 (52)	42 (52,6)	10 (50)	0,93
DRC (%)	21 (21)	18 (22,5)	3 (15)	0,13
TFG basal (ml/min)	91,6± 23,3	108,3± 14,69	92,8± 26,64	<0,001

IRA	53 (53)	38 (47,5)	15 (75)	<0,001
KDIGO 3	19 (19)	9 (11,2)	10 (50)	0,04
SHR	15 (15)	3 (3,7)	12 (60)	<0,001
Hematúria (%)	36 (36)	28 (35)	8 (40)	0,31
Proteinúria (%)	26 (26)	19 (23,8)	7 (35)	0,06
Albumina (g/dl)	3,39± 0,5	3,19± 0,4	3,42± 0,6	0,6
Proteína C reativa (mg/dl)	3,31± 2,5	3,1± 2,2	4,8± 1,35	0,04
Leucócitos (10³)	5,31± 2,8	6,2± 3,2	9,1± 3,33	0,04
Plaquetas	133,31± 2,5	141,9± 3,2	132,5± 1,35	0,17
Tempo de trombina	3,61± 1,5	3,7± 1,2	4,15± 1,35	0,23
Tempo de Tromboplastina parcial ativada	19,31± 12,5	18,9± 13,2	20,3± 12,35	0,47
Hemoglobina (g/dl)	8,407± 5,27	8,65± 4,5	8,1± 4,8	0,18

MASH: Esteatohepatite associada a disfunção metabólica MELD: Escore de classificação de doença hepática terminal Child-Pugh: Classificação prognóstica de cirrose DRC: Doença Renal Crônica TFG: Taxa de filtração glomerular IRA: Injúria renal aguda KDIGO: Classificação de IRA SHR: Síndrome Hepatorrenal

Tabela 7. Etiologia da IRA dos pacientes com CH de acordo com a evolução

Etiologia da IRA	Geral N= 53	Não sobrevivência N= 20	Sobrevivência N=80	Valor p
Isquêmico transitório	26	4 (20)	22 (27,5)	0,25
IRA não séptica	11	3 (15)	8 (10)	0,37
IRA séptica	12	8 (40)	4 (5)	0,04
SHR	4	3 (15)	1 (1,25)	0,04

IRA: Injúria renal aguda CH: Cirrose SHR: Síndrome hepatorenal

Tabela 8. Biomarcadores urinários dos pacientes de acordo com a evolução

VARIÁVEIS	Sobrevivente (n=80)	Não sobrevivente (n=20)	VALOR p
FENa (%)	0,93±0,21	1,02±0,39	0,29
FEUr(%)	29,31 ±10,13	30,64 ±12,20	0,36
NGAL (pg/ML)	252,11± 68,09	305,56± 67,61	0,51
KIM-1 (pg/ML)	193,9± 48,2	171,3± 32,15	0,19
IL-18 (pg/ML)	69,9 ± 38,34	96,6± 43,2	0,01

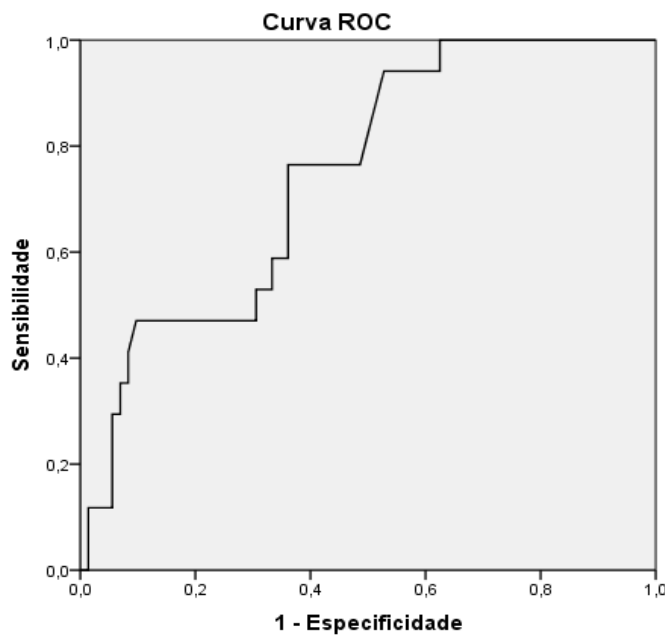
FENa: Fração de excreção de sódio FEUr: Fração de excreção de uréia NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos KIM-1: molécula de lesão renal tipo 1 IL18: Interleucina 18

Tabela 09. NGAL urinária, Sensibilidade e Especificidade da FENa e FEUr na mortalidade de pacientes com cirrose (n=100).

Biomarcadores urinários	AUC-ROC	Valor p	corte	Sensibilidade	Especificidade	IC(95%)
FENa (%)	0,57	0,08	0,9%	63,3	56,5	0,78-1,05
FEUr(%)	0,61	0,07	31,5%	62,5	63,5	0,67-1,03
NGAL (pg/ML)	0,65	0,08	140	66,5	60,5	0,63-1,08
KIM-1 (pg/ML)	0,54	0,09	105	60,5	65,6	0,65-1,02
IL-18 (pg/ML)	0,74	0,02	40,5	76,5	71,6	0,63-0,86

NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos FENa: Fração de excreção de sódio FEUr: Fração de excreção de uréia KIM-1: molécula de lesão renal tipo 1 IL18: Interleucina 18

Figura 4. Análise ROC de IL-18 em pacientes sobreviventes vs não sobreviventes com cirrose.



A regressão logística mostrou que Child-Pugh C, creatinina basal, KDIGO 3, IRA séptica e IL-18 foram identificados como variáveis associadas à morte. O IL-18 foi um bom preditor de morte (AUC-ROC, sensibilidade e especificidade > 0,70), KIM-1 e NGAL não foram associados à morte (tabela 10)

Tabela 10- Regressão logística para morte de pacientes com cirrose.

Variáveis	OR (IC 95%)	p
Child-Pugh C	1,3 (1,05–4,01)	0,029
IRA KDIGO 3	1,13 (1,03 – 2,01)	0,04
Creatinina basal (mg/dl)	5,61 (1,27 – 24,61)	0,02
IRA séptica	1,06 (1,09 – 8,06)	0,02
IL-18	1,00 (1,00-1,01)	0,04

Child-Pugh: Classificação prognóstica de cirrose. IRA: Injúria renal aguda KDIGO: Classificação de IRA IL18: Interleucina 18

7. Discussão

É amplamente reconhecido que a incidência de IRA ocorre em até 60% dos pacientes com cirrose quando hospitalizados por descompensação aguda e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade.^{12,40-46} Em 2023, uma reunião conjunta da ADQI e do ICA refinou os critérios diagnósticos para IRA e síndrome hepatorenal (SHR), revisou sua epidemiologia e fisiopatologia e explorou o papel dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico da IRA. De acordo com outros estudos, este estudo mostrou que a incidência de IRA em pacientes com cirrose foi muito alta (53%), com a maioria dos pacientes apresentando doença em estágio 1, e nós o realizamos usando aumento na creatinina sérica (CrS) $\geq 0,3$ mg/dl em 48 h ou $\geq 50\%$ do valor basal conhecido ou presumido como tendo ocorrido nos 7 dias anteriores, de acordo com os critérios KDIGO sugeridos pelo ADQI²³

Entretanto, está bem estabelecido que o Cr sérica não é um marcador preciso de disfunção renal na cirrose.⁴⁷⁻⁵¹ Em alguns pacientes, as concentrações de Cr sérica permanecem dentro dos limites normais, mesmo em disfunção renal moderada a grave, resultando em uma superestimação da TFG.⁵²⁻⁵⁴ O Cr é produzido no fígado e armazenado no músculo, portanto, sua concentração sérica está intimamente relacionada à doença hepática e à quantidade de massa muscular.⁴⁹⁻⁵¹ A sarcopenia, que é prevalente em pacientes com cirrose avançada, também contribui para baixos

níveis séricos de Cr. Portanto, o diagnóstico de IRA em pacientes cirróticos hepáticos pode ser difícil ou tardio, devido à perda de massa muscular e, conseqüentemente, menor nível de creatinina plasmática basal, mascarando um aumento de seus valores em patologias de lesão renal, justificando a busca por biomarcadores de lesão precoce, como C cistatina, NGAL, KIM-1 e IL-18.^{23,31-34}

Nosso estudo mostrou que NGAL foi um bom preditor do diagnóstico de IRA, antecipando seus diagnósticos em 2,5 dias, enquanto KIM-1 e IL-18 não foram associados com IRA.

Estudos anteriores mostraram que a Cistatina C permitiu o diagnóstico mais precoce de IRA em pacientes com cirrose com níveis crescentes frequentemente precedendo mudanças na CrS em 48 h, e é um marcador prognóstico útil para desfechos renais e mortalidade.⁵⁵⁻⁵⁹ Em um grande estudo prospectivo em pacientes com cirrose, a adição de Cistatina C aos componentes do modelo para pontuação de doença hepática em estágio terminal (MELD) foi superior ao MELD para predição de mortalidade geral.⁵⁵ Além disso, cistatina C fornece uma melhor estimativa da função renal, especialmente em pacientes com doença crítica prolongada, e pode ajudar na dosagem de medicamentos e no gerenciamento de medicamentos nefrotóxicos. NGAL é um dos biomarcadores de lesão mais promissores e amplamente estudados, com níveis significativamente maiores em IRA de qualquer etiologia.⁶⁰⁻⁶⁶

Os fenótipos de IRA em pacientes com cirrose são isquemia transitória (68%), intrarrenal (33%) e SHR (25%) e a identificação do fenótipo de IRA é crucial para estabelecer uma estratégia de tratamento e melhorar os resultados clínicos.⁶⁷⁻⁶⁸ No entanto, diferenciar SHR de NTA é desafiador. A IRA reversível na cirrose é predominantemente uma lesão pré-renal, que se resolve com a administração de volume e a descontinuação de diuréticos. Em contraste, a SHR é caracterizada por sua não responsividade à expansão de volume. A SHR representa tipicamente um continuum de doença, começando com alterações funcionais, seguidas por alterações estruturais devido à lesão isquêmica prolongada. A IRA intrínseca envolve necrose tubular aguda (NTA), nefrite intersticial aguda, doenças renais glomerulares e vasculites agudas. De acordo com o ADQI, a SHR é um fenótipo de IRA específico de pacientes com cirrose avançada e ascite e também pode ocorrer na presença de lesão tubular, proteinúria e/ou DRC preexistente.

Em nosso estudo, a isquemia transitória foi o principal fenótipo de IRA (49%), seguida por IRA renal (necrose tubular isquêmica, IRA séptica e necrose tubular

nefrotóxica em 43,4%) e síndrome hepato renal (7,5%). Usamos os seguintes critérios diagnósticos para IRA de acordo com o ADQI.

Houve diferença entre etiologias de IRA quanto a FENa, FEUr, proteinúria maior que 0,5g, hematúria e NGAL. Não houve diferença entre os grupos em IL-18 e KIM-1. FENa e FEUr foram excelentes preditores da etiologia de IRA (AUC-ROC >0,80, sensibilidade e especificidade >0,80), enquanto NGAL foi um bom preditor (AUC-ROC, sensibilidade e especificidade >0,70).

O uso combinado de biomarcadores funcionais (por exemplo, CrS, Cistatina C) e de lesão (por exemplo, proteinúria, NGAL e KIM-1) permite um diagnóstico diferencial mais preciso da etiologia e dos mecanismos de IRA em pacientes com cirrose e potencialmente permite a identificação de subfenótipos de IRA adequados, possibilitando intervenções terapêuticas específicas.⁶⁹⁻⁷¹

O uso da fração de sódio FENa para diferenciar NTA de SRA tem sido considerada inútil, uma vez que FENa <1% é comum em pacientes com cirrose, mesmo na ausência de IRA.⁷² No entanto, se usar um limite inferior de FENa de <0,3% (o que pode não ser possível, pois muitos laboratórios não relatam valores de sódio urinário <20 mEq/L) em combinação com outros biomarcadores urinários e julgamento clínico, a especificidade do teste pode ter melhorada na diferenciação entre a IRA renal, transitória e SHR.^{63,72}

Em nosso estudo, FENa e FEUR foram excelentes preditores de IRA renal e identificados os valores de *cut off* que diferenciaram NTA de pré-renal ou SHR. Eles foram FENa 0,8% e FEUr 32,5%, com AUC-ROC, sensibilidade e especificidade maiores que 80%. NGAL também foi um bom preditor de NTA, o ponto de corte foi de 230 pg/ml, com AUC-ROC, sensibilidade e especificidade superiores a 70%.

Quando avaliamos a IL-18 e KIM-1 não foram associados à etiologia da IRA. NGAL é uma proteína de baixo peso molecular (25 kDa) produzida por células da alça de Henle e células do fígado, pulmão e trato gastrointestinal.⁷²⁻⁷⁴ Em modelos animais, NGAL é altamente expresso no rim e liberado na urina após insultos isquêmicos ou nefrotóxicos. Após insulto isquêmico, a concentração de NGAL na urina aumenta em 2 horas.⁷³ Além disso, NGAL desempenha um papel no sistema imunológico inato por meio do sequestro de ferro.⁷³⁻⁷⁴ Embora tanto NGAL sérico quanto urinário possam ser medidos, os níveis séricos de NGAL não foram amplamente estudados.

IL-18 é uma citocina pró-inflamatória altamente expressa no túbulo proximal. A IL-18 é liberada na urina após lesão isquêmica no túbulo proximal, e seu nível não é confundido por infecções urinárias, IRA nefrotóxica e doença renal crônica (DRC).⁷⁶⁻⁷⁸ Em estudos humanos, a IL-18 urinária foi útil na previsão do desenvolvimento de IRA e outros resultados clínicos.^{78,79}

KIM-1 é uma proteína transmembrana que expressa no túbulo proximal e é regulada positivamente em resposta à lesão renal isquêmica. Como a KIM-1 urinária é menos afetada por fatores de confusão extrarrenais, seu papel na diferenciação de NTA de lesão renal não tubular foi observado.⁸⁰⁻⁸²

Recentemente, NGAL e IL-18 ajudaram a identificar a causa de IRA em pacientes com cirrose.^{60-66,83-85} Foi sugerido que NGAL na urina é significativamente maior em pacientes com NTA do que aqueles com outras causas, incluindo SHR e IRA pré-renal.^{83,84} Em um estudo de 112 pacientes com vários fenótipos de LRA, NGAL na urina mostrou o maior desempenho diagnóstico na diferenciação de NTA de outras causas (área sob a curva [AUC] de 0,79), em comparação com IL-18, KIM-1 e L-FABP.⁶⁰ Uma meta-análise sugeriu que NGAL e IL-18 urinários poderiam discriminar NTA de outros fenótipos de IRA com AUCs de 0,89 e 0,88, respectivamente.⁸⁶

O papel do KIM-1 em pacientes com cirrose e IRA foi investigado em poucos estudos, e níveis aumentados de KIM-1 na urina foram observados em pacientes com NTA em comparação com aqueles com outras causas.⁸³ No entanto, em alguns estudos, sobreposições significativas nos níveis de NGAL, IL-18 e KIM-1 na urina também foram observadas entre pacientes com SHR.^{67,83}

Vale ressaltar que esses estudos mostraram sobreposição dos biomarcadores entre diferentes fenótipos, o que pode ser devido a uma combinação de heterogeneidade da população de pacientes, presença de DRC subjacente, diferenças nos testes laboratoriais usados, diagnósticos da etiologia da IRA baseados em critérios clínicos em vez de diagnóstico histopatológico.

A combinação de KIM-1, NGAL e Cistatina C foi melhor do que usar um marcador isolado na identificação de SHR-IRA, especialmente após adicionar parâmetros clínicos.⁷⁵

De acordo com a literatura, NGAL é um dos biomarcadores de lesão mais promissores e amplamente estudados, com níveis aumentando significativamente de

forma gradual de IRA transitória para SHR e para NTA.⁶³⁻⁶⁷ Um valor de NGAL de ~220-250 pg/ml (Bioporto Diagnostics, Hellerup, Dinamarca) demonstrou distinguir pacientes com NTA de outros fenótipos⁶² com taxas de resposta à terlipressina vistas em 70% dos pacientes com NGAL <220 pg/ml em comparação com apenas 33% naqueles com NGAL >220 pg/ml.⁶⁵ Se a concentração de NGAL que diferencia entre os fenótipos de IRA e/ou resposta à terlipressina seria diferente com os novos critérios diagnósticos para SHR-IRA ainda precisa ser determinado.

Tabela 11 - Avaliação comparativa entre IL-18, KIM-1 e NGAL em pacientes cirróticos com disfunção renal aguda, incluindo AUCs, pontos de corte e principais achados.

Estudo / Ano	População	Biomarcadores testados	AUC (NTA vs HRS/pré-renal)	Pontos de corte	Achados principais
Belcher et al., Hepatology 2014	Cirróticos hospitalizados com IRA	NGAL, IL-18, KIM-1	NGAL 0,78; IL-18 0,71; KIM-1 0,64	NGAL ~365 ng/mL; IL-18 ~85 pg/mL; KIM-1 ~15,4 ng/mL	NGAL e IL-18 superiores a índices urinários; KIM-1 modesto.
Puthumana et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2017 (meta-análise, n=1129)	IRA em cirrose (8 estudos)	NGAL, IL-18	NGAL 0,89; IL-18 0,88 (pooled)	NGAL ~137–365 ng/mL; IL-18 ~54–1109 pg/mL (variação)	Ambos úteis para diagnóstico de NTA e predição de mortalidade (AUC ~0,76).
Verna et al., Hepatology 2012	Cirróticos descompensados com IRA	NGAL	Não reportado como AUC; NGAL ↑ em NTA	—	NGAL discrimina NTA e prediz sobrevida 90 dias.
Gambino et al., Hepatology 2023	IRA persistente em cirrose	NGAL	— (usado em algoritmo clínico)	—	NGAL integra algoritmo diagnóstico, resposta à terlipressina e mortalidade hospitalar.
Lei et al., Sci Rep 2018	Cirróticos descompensados	KIM-1, NGAL, Cistatina C	Biomarcador combinado AUC 0,919 (sens. 87%, esp. 96%)	—	KIM-1 + NGAL + cistatina C melhoram detecção de IRA.
Abd Elaziz et al., Medicine 2024	Cirrose avançada	KIM-1, NGAL	Não reportado (qualitativo)	—	KIM-1 pode distinguir HRS; NGAL útil para IRA em geral.

A mortalidade foi de 20% e a regressão logística mostrou que Child-Pugh C, creatinina basal, KDIGO 3, IRA séptica e IL-18 foram identificados como variáveis associadas à morte. A uIL-18 foi um bom preditor de morte (AUC-ROC, sensibilidade

de corte 0,8 e especificidade 0,70), enquanto KIM-1 e NGAL não foram associados ao óbito.

Resultados conflitantes foram relatados em relação à associação entre marcadores tubulares e o risco de mortalidade.^{60,63,83-85} Em uma meta-análise de cinco estudos, níveis aumentados de IL-18 e NGAL na urina, identificaram pacientes com maior risco de mortalidade em curto prazo com uma AUC de 0,76.⁸⁶ Em dois estudos que investigaram o desempenho de múltiplos biomarcadores, os níveis de NGAL na urina mostraram o melhor desempenho preditivo na previsão da mortalidade, em comparação com os níveis de IL-18, KIM-1 e L-FABP na urina e o nível sérico de cistatina C.^{60,76} No entanto, dois estudos prospectivos recentes da Coreia do Sul, incluindo pacientes com cirrose descompensada, mostraram que o nível de NGAL na urina não foi um preditor significativo de mortalidade; em vez disso, a pontuação de cistatina C ou MELD-cistatina C foi associada aos resultados de sobrevivência.^{79,85} Essas discrepâncias podem ser explicadas pelas diferenças nas características clínicas da população de pacientes. Diferentemente de estudos anteriores que incluíram diferentes gravidades de pacientes cirróticos, os dois últimos estudos incluíram apenas pacientes com cirrose descompensada, com o objetivo de investigar o papel preditor dos biomarcadores no prognóstico da IRA. Outra preocupação é que o aumento desses biomarcadores pode ser decorrente de outras causas, que não a IRA. Como mencionado acima, infecção ou doença hepática, outras variáveis associadas ao aumento da mortalidade, também aumentam os níveis de biomarcadores urinários, especialmente NGAL e L-FABP.

Portanto, os resultados ainda são controversos na definição do papel preditor dos biomarcadores urinários tanto no diagnóstico como no prognóstico da IRA. O estudo possui algumas limitações como inclusão de pequeno número de pacientes, realização em centro único e não análise do papel dos biomarcadores na predição do suporte renal agudo.

8. Conclusão:

A prevalência de IRA em pacientes com cirrose descompensada é elevada (53%) e os fatores de risco identificados foram infecção como causa de descompensação da cirrose; maior creatinina basal e maior uNGAL Hematúria, FENa, FEUr e NGAL foram associados à etiologia da IRA, enquanto Child-Pugh C, creatinina basal, KDIGO 3, IRA séptica e IL-18 foram associados à morte. Neste estudo, o uNGAL foi o preditor

do diagnóstico e etiologia da IRA e IL-18 foi preditora de mortalidade. No entanto, destacamos a importância de testes bioquímicos de menor custo como a FEUr e FENa e informações clínicas simples como a causa da descompensação, a gravidade da CH e a creatinina basal que foram relevantes na predição de IRA, sua etiologia e gravidade.

Os resultados nos permitem concluir que a IRA é muito frequente em pacientes com cirrose e associada ao aumento de mortalidade. NGAL urinário é preditor do diagnóstico e etiologia da IRA, enquanto IL-18 da mortalidade. Também ressalta-se o papel adicional de marcadores com baixo custo como FEUr e FENa nesses pacientes na diferenciação da etiologia da IRA. Mais estudos devem ser realizados para realmente definir o papel dos biomarcadores na IRA de pacientes com CH descompensada.

9. Referências

1. Jung, Y.K.; Yim, H.J. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med* 2017;32:213-228. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.268>
2. D'Amico, G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014, 60, 241–242.
3. D'Amico G.; Garcia-Tsao G.; Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006, 44, 217–231.
4. Bernardi, M.; Moreau, R.; Angeli, P.; Schnabl, B.; Arroyo, V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015, 63, 1272–1284.
5. Schrier, R.W.; Arroyo, A.; Bernardi, M.; Epstein, M.; Henriksen J. H.; Rodés, J. Peripheral Arterial Vasodilation Hypothesis: A Proposal for the Initiation of Renal Sodium and Water Retention in Cirrhosis. *J Hepatol* 1988, 8, 5, 1151-1157.
6. Wiese, S.; Hove, J. D.; Bendtsen, F.; Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 177–186.
7. Jalan, R.; Fernandez, J.; Wiest, R.; Schnabl, B.; Moreau, R. et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014, 60, 1310–1324.

8. Jalan, R.; Yurdaydin, C.; Bajaj, J. S.; Acharya, S. K.; Arroyo, V.; Lin, H.; Gines, P.; Kim, W. R.; Kamath P. S. Toward an Improved Definition of Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Gastroenterology*. 2014, 147, 4-10.
9. Khatua, C.R.; Sahu, S.K.; Meher, D.; Nath, G.; Singh, S.P. Acute kidney injury in hospitalized cirrhotic patients: Risk factors, type of kidney injury and survival. *JGH Open* 2021, 5, 199-206 [CrossRef] [PubMed].
10. Huelin, P.; Piano, S.; Sola, E.; Stanco, M.; Sole, C.; Moreira, R.; Pose, E.; Fasolato, S.; Fabrellas, N.; de Prada, G.; et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute or chronic liver failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 15, 438-445.e435. [CrossRef] [PubMed]
11. Desai, A.P.; Knapp, S.M.; Orman, E.S.; Ghabril, M.S.; Nephew, L.D.; Anderson, M.; Gines, P.; Chalasani, N.P.; Patidar, K.R. Changes in the epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis-a population-based study in the USA. *J. Hepatol.* 2020, 73, 1092-1099. [CrossRef] [PubMed]
12. Patidar, K.R.; Naved, M.A.; Grama, A.; Adibuzzaman, M.; Aziz Ali, A.; Slaven, J.E.; Desai, A.P.; Ghabril, M.S.; Nephew, L.; Chalasani, N.; et al. Acute kidney disease is common and associated with unfavorable outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *J. Hepatol.* 2022, 77, 108-115 [CrossRef] [PubMed].
13. Belcher, J.M.; Garcia-Tsao, G.; Sanyal, A.J.; Bhogal, H.; Lim, J.K.; Ansari, N.; Coca, S.G.; Parikh, C.R.; Consortium, T.-A. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013, 57, 753-762 [CrossRef] [PubMed].
14. Cullaro, G.; Verna, E.C.; Lai, J.C. Association between Renal Function Pattern and Mortality in Patients with Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 17, 2364-2370 [CrossRef].
15. Altamirano, J.; Fagundes, C.; Dominguez, M.; Garcia, E.; Michelena, J.; Cardenas, A.; Guevara, M.; Pereira, G.; Torres-Vigil, K.; Arroyo, V.; et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 65-71.e3. [CrossRef]
16. Rosi, S.; Piano, S.; Frigo, A.C.; Morando, F.; Fasolato, S.; Cavallin, M.; Gola, E.; Romano, A.; Montagnese, S.; Sticca, A.; et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed serum creatinine value? *Liver Int.* 2015, 35, 2108-2114. [CrossRef]
17. Sherman, D.S.; Fish, D.N.; Teitelbaum, I. Assessment of renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 269-278 [CrossRef].
18. Wong, F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin. Mol. Hepatol.* 2016, 22, 415-422. [CrossRef]
19. Angeli, P.; Gines, P.; Wong, F.; Bernardi, M.; Boyer, T.D.; Gerbes, A.; Moreau, R.; Jalan, R.; Sarin, S.K.; Piano, S.; et al. Diagnosis and treatment of acute kidney injury

in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations from the International Ascites Club. *J. Hepatol.* 2015, 62, 968-974. [CrossRef] [PubMed]

20. Biggins, S.W.; Angeli, P.; Garcia-Tsao, G.; Gines, P.; Ling, S.C.; Nadim, M.K.; Wong, F.; Kim, W.R.

Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guideline from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021, 74, 1014-1048. [CrossRef] [PubMed]

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group. DRMKG clinical practice guideline for acute kidney injury (2012). *Kidney Int Suppl*, 1-138.

22. Chanchaonthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2019, 25(28), 3684-3703. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684>.

23. Nadim MK. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Joint multidisciplinary consensus meeting of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and the International Ascites Club (ICA). *J Hepatol* 2024; 81 (1):163 - 183.

24. Attieh, R.M.; Wadei, H.M. Acute Kidney Injury in Liver Cirrhosis. *Diagnostics* 2023, 13, 2361. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142361>.

25. Caregaro, L.; Menon, F.; Angeli, P.; Amodio, P.; Merkel, C.; Bortoluzzi, A.; Alberino, F.; Gatta, A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 201-205 [CrossRef] [PubMed].

26. Macedo, E.; Bouchard, J.; Soroko, S.H.; Chertow, G.M.; Himmelfarb, J.; Ikizler, T.A.; Paganini, E.P.; Mehta, R.L.; Program to improve care in acute kidney disease, S. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit. Care* 2010, 14, R82 [CrossRef].

27. Piano, S.; Brocca, A.; Angeli, P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Semin. Liver Dis.* 2018, 38, 230-241 [CrossRef].

28. Champion, D.; Rizzi, F.; Bonetto, S.; Giovo, I.; Roma, M.; Saracco, G.M.; Alessandria, C. Assessment of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis: available tools and perspectives. *Liver Int.* 2022, 42, 2360-2376 [CrossRef].

29. Waikar, S.S.; Bonventre, J.V. Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 672-679. [CrossRef]

30. Francoz, C.; Prie, D.; AbdelRAzek, W.; Moreau, R.; Mandot, A.; Belghiti, J.; Valla, D.; Durand, F. Imprecisions of creatinine and creatinine-based equations in liver transplant candidates with low creatinine: impact on the model for scoring end-stage liver disease. *Liver Transplantation.* 2010, 16, 1169-1177. [CrossRef]

31. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Renal biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60(2):622-632. <https://doi.org/10.1002/hep.26980> (In eng).
32. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Renal biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65(4):809-824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.025> (In eng).
33. Huelin P, Sola E, Elia C, et al. Lipocalin associated with neutrophil gelatinase for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019;70(1):319–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30592>.
34. Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012;57(9):2362-2370. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2180-x>.
35. Asrani SK, Shankar N, da Graca B, et al. Role of novel renal biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2022;28(3):466-482. <https://doi.org/10.1002/lt.26344>.
36. Juanola A, Ma AT, Pose E, Gines P. New biomarkers of AKI in cirrhosis. *Semin Liver Disease* 2022;42(4):489-500.
37. Gambino C, Piano S, Stenico M, et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77(5):1630-1638. <https://doi.org/10.1002/hep.32799> (In eng).
38. Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary MLR-1 and NGAL combined with serum Cys C to predict acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2018;8(1):7962. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26226-6>
39. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA et al (2010). The commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*,77: 536-42. [23]
40. Patidar KR, Belcher JM, Regner KR, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury, including hepatorenal syndrome, in hospitalized patients with cirrhosis in the USA. *J Hepatol* 2023.
41. Tariq R, Hadi Y, Chahal K, et al. Incidence, mortality, and predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(2):135-142. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00060>.
42. Patidar KR, Shamseddeen H, Xu C, et al. Hospital-acquired versus community-acquired acute kidney injury in patients with cirrhosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(9):1505-1512. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000670>.

43. Tandon P, James MT, Abraldes JG, et al. Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: a retrospective population-based cohort study. *PLoS One* 2016;11(8):e0160394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160394>.
44. Wang PL, Silver SA, Djerboua M, et al. Recovery from dialysis-treated acute kidney injury in patients with cirrhosis: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2022;80(1):55-64 e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.025>.
45. Worden A, Pike F, Allegretti AS, et al. The prognostic impact of patterns of recovery from acute kidney injury in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2023;29(3):246-258. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000008>.
46. Cullaro G, Rubin JB, Fortune BE, et al. Association between types of renal dysfunction and mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2022;67(7):3426-3435. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07159-z>.
47. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased creatinine production rate in patients with liver disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Drug Monit* 1983;5:161-168.
48. Mindikoglu AL, Regev A, Seliger SL, Magder LS. Gender disparity in liver transplant waiting list mortality: the importance of renal function. *Liver Transpl* 2010;16:1147-1157.
49. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical assessment of renal function in cirrhosis. A prospective study. *Am J Med* 1987;82:945-952.
50. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessment of renal function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
51. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessment of renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
52. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1966;1:1049-1052.
53. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as markers of filtration in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
54. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301-309.
55. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, et al. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotic patients: a prospective cohort study. *Liver Int* 2018;38(4):654-664. <https://doi.org/10.1111/liv.13600>.

56. Markwardt D, Holdt L, Steib C, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute over chronic liver failure and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2017;66(4):1232-1241. <https://doi.org/10.1002/hep.29290>.
57. Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis-an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria, and biomarkers of kidney injury. *Food Pharmacol Ther* 2013;37(10):989-997. <https://doi.org/10.1111/apt.12299> (In eng).
58. Wan ZH, Wang JJ, You SL, et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute or chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9432-9438. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9432> (In eng).
59. Jaques DA, Spahr L, Berra G, et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: a prospective study. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(2):170-180. <https://doi.org/10.1111/nep.13226>.
60. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Renal biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60(2):622-632. <https://doi.org/10.1002/hep.26980> (In eng).
61. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Renal biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65(4):809-824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.025> (In eng).
62. Huelin P, Sola E, Elia C, et al. Lipocalin associated with neutrophil gelatinase for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatologia* 2019;70(1):319-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30592>.
63. Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012;57(9):2362-2370. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2180-x>
64. Asrani SK, Shankar N, da Graca B, et al. Role of novel renal biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2022;28(3):466-482. <https://doi.org/10.1002/lt.26344>.
65. Gambino C, Piano S, Stenico M, et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77(5):1630-1638. <https://doi.org/10.1002/hep.32799> (In eng).
66. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, et al. Lipocalin associated with urinary neutrophil gelatinase as a biomarker in the differential diagnosis of renal function impairment in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57(2):267-273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.015>.
67. Kim TH, Lee HA, Seo YS, et al. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:234-40.

68. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol* 2017;9:293-9.
69. Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis-an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria, and biomarkers of kidney injury. *Food Pharmacy [127] Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-521. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>.*
70. Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in urine: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol* 2015;15:140. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0372-5>.
71. Lima C, Gorab DL, Fernandes CR, et al. Role of pro-enkephalin in the diagnosis of severe and subclinical acute kidney injury during the perioperative period of liver transplantation. *Pract Lab Med* 2022;31:e00278. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00278>.
72. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Urinary biomarkers and AKI progression in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1857-1867. <https://doi.org/10.2215/CJN.09430913>
73. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002;10:1033-1043.
74. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-413.
75. Kim TH, Seo YS, Kang SH, Kim MY, Kim SG, Lee HY, et al. Prognostic predictability of serum and urinary renal markers in patients with decompensated cirrhosis: a prospective multicenter study. *Liver Int* 2020;40:3083-3092.
76. Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a panel of urinary biomarkers for clinical outcome assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145
77. Tsai MH, Chen YC, Yang CW, Jenq CC, Fang JT, Lien JM, et al. Acute renal failure in cirrhotic patients with severe sepsis: value of urinary interleukin-18. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:135-141.
78. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1497-1505.

79. Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2019;9:14508.
80. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Renal injury molecule-1 (MLR-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-4142.
81. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (MLR-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237-244.
82. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;73:863-869.
83. Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts renal outcomes and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014;61:35-42.
84. Otto GP, Busch M, Sossdorf M, Claus RA. Impact of the sepsis-associated cytokine storm on plasma NGAL during acute kidney injury in a polymicrobial sepsis model. *Crit Care* 2013;17:419.
85. Kim TH, Seo YS, Kang SH, Kim MY, Kim SG, Lee HY, et al. Prognostic predictability of serum and urinary renal markers in patients with decompensated cirrhosis: a prospective multicenter study. *Liver Int* 2020;40:3083-3092.
86. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Interleukin 18 and lipocalin 2 in urine are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1003-1013.e3.

Anexos:

Anexo A – Classificações e Escores:

Classificação de Child-Pugh (Escala prognóstica para cirrose) *

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP (s) / INR	1-3 / <1,7	4-10 / 1,71-2,20	>10 / >2,20
Ascite	Nenhuma	Leve	Severa
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

*A doença hepática crônica é classificada em Child-Pugh classes A a C, empregando-se a pontuação somada acima. Classe A (5 a 6 pontos), B (7 a 9 pontos) e, C (10 a 15 pontos). Quanto maior a pontuação, pior o prognóstico.

Escore de MELD (Modelo para doença hepática terminal)

$$\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica}^* (\text{mg/dL})] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica}^{**} (\text{mg/dL})] + 6,43$$

Ln: Logaritmo natural

*Considerar bilirrubina de 1,0, se resultados menores que esse valor.

**Se o paciente está realizando diálise, pelo menos 2 vezes nos últimos 7 dias, o valor 4,0 da creatinina sérica deverá ser utilizado na fórmula.

Classificação de Injúria Renal Aguda (KDIGO)*

Estágio	Creatinina Sérica (Cr)	Débito Urinário
1	1.5-1.9 vezes a basal em 7 dias ou >0.3mg/dl em 48h	<0.5 ml/kg/h por 6-12h
2	2.0-2.9 vezes a basal	<0.5ml/kg/h por > 12h
3	3.0 vezes a Cr basal ou Elevação da Cr basal para >4mg/dl ou	<0.3ml/kg/h por >24h ou Anúria por >12 h

	Início de TRS	
--	---------------	--

*Os diferentes estágios da IRA auxiliam na determinação de gravidade.

Classificação de IRA

ATN-ISS = $0,032 * (\text{idade em décadas}) - 0,086 * (\text{sexo}) - 0,109 + (\text{outros fatores})$

Classificação da DRC

Estágio	Taxa de Filtração Glomerular (TFG)*
1	≥ 90
2	60 – 89
3 a	45 – 59
3 b	30 – 44
4	15 – 29
5	< 15

Estágio - TFG (ml/min/1,73 m²)

Fórmula CKD-EPI

$\text{TFG} = 141 \times (\text{SCR}^*/\text{k}^{**} \times 1) - 1,209 \times 0,993(\text{idade}) \times 1,018(\text{mulher}) \times 1,159(\text{negro})$ <p>*SCR - creatinina sérica (mg/dL) **k é de 0,7(mulheres) e 0,9(homens)</p>

Anexo B – TCLE

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

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “O papel do NGAL como preditor diagnóstico e prognóstico da injúria renal aguda em pacientes cirróticos hepáticos descompensados hospitalizados”, que será desenvolvido por Willian Sacco Altran, doutorando do programa de Fisiopatologia em Clínica Médica, Luiz Felipe de Sousa, estudante do 4º ano de Medicina, e orientação da Professora Dr^a Daniela Ponce, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Estamos estudando os impactos, o comportamento e possíveis novas formas de diagnóstico da injúria renal aguda em pacientes cirróticos hospitalizados. A Injúria renal aguda trata-se da redução abrupta (horas ou dias) da função normal dos rins, com queda da taxa de filtração glomerular. A depender da gravidade, necessita do tratamento de diálise, o qual substitui a função dos rins ao filtrar o sangue, retirando o excesso de substâncias tóxicas e de água. Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações relevantes ao meu estudo, como informações clínicas (comorbidades) e laboratoriais (resultados de exames), assim como para coletar 20 ml de sua urina para dosar marcadores que possam realizar o diagnóstico da Injúria Renal de maneira precoce.

A sua contribuição ajudará a nós, estudantes e médicos, a entendermos melhor como se comporta a sua doença, e a elaborar mais planos e técnicas para tratar casos semelhantes ao seu. Isso certamente ajudará na recuperação de futuros pacientes que venham a desenvolver a mesma doença que o (a) Senhor (a). Esclarecemos que o senhor(a) não terá nenhum custo para participar do estudo e que a coleta de informações e de urina não implica em risco adicional ao seu tratamento. Informo também que o senhor tem direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

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 da sua assistência médica.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao (à) 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 12.00 e das 13.30 às 17 horas, 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 que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da pesquisa

Nome: Willian Sacco Altran

Endereço: José Benedito Nogueira, 500, Casa 55

CEP 18607289, Botucatu, SP.

Telefone: (18) 991281414

Email: williancap61@hotmail.com

Nome: Luiz Felipe de Sousa

Endereço: Avenida Leonardo Villas Boas, 3014,

CEP 18608227, Botucatu, SP.

Telefone: (11) 983028708

Email: luizsousa@unesp.br

Nome: Profª Drª Daniela Ponce

Endereço: Alameda das Hortências, 823, Parque das Cascatas,

CEP 18607390 Botucatu, SP.

Telefone: (14) 977625806

Email: daniela.ponce@unesp.br

Anexo C – Alteração de Título de Projeto de Pesquisa:

DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico: () Dissertação de Mestrado
(x) Tese de Doutorado

Título constante no parecer de aprovação do projeto pelo CEP/CEUA:

O PAPEL DO NGAL URINÁRIO COMO PREDITOR DIAGNÓSTICO E
PROGNÓSTICO DA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES CIRRÓTICOS
HEPÁTICOS DESCOMPENSADOS HOSPITALIZADOS

Título final do trabalho (constante na capa da dissertação ou tese):

BIOMARCADORES URINÁRIOS COMO PREDITORES DIAGNÓSTICOS E
PROGNÓSTICOS DA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM CIRROSE
DESCOMPENSADA.

Data da reunião do CEP/CEUA que aprovou o projeto: 30/11/2023

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP e/ou CEUA.



OPEN The role of urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis

Willian Sacco Altran, Luiz Felipe de Sousa, Renan dos Santos Cortinhas & Daniela Ponce[✉]

AKI is common in patients with liver cirrhosis (LC) affecting (30 to 50%). Our study aimed to evaluate the role of urinary biomarkers as predictors of AKI, its etiology and mortality. We performed a prospective cohort study of patients with LC during 1 year. Urine samples for biomarkers dosage were collected within 48 h of hospital admission. Diagnosis of AKI was performed according to KDIGO 2012 criteria. The results were presented using Chi-square, T test, AUC-ROC and logistic regression ($p < 0.05$). We included 100 patients, 58.5 ± 16.1 years, main etiologies of LC were alcohol and metabolic dysfunction associated with steatohepatitis. Infection was the main cause of LC decompensation. AKI occurred in 53% of patients and mortality was 20%. CHILD C, infectious as cause of decompensation, baseline creatinine, need for mechanical ventilation and noradrenaline use and urinary were associated with AKI. We found no association between AKI and KIM-1 and IL-18. The main etiologies of AKI were transient ischemia (49%), renal (43.4%), and hepatorenal syndrome (HRS) (7.5%). There was difference between the groups in hematuria, proteinuria, FENa, FEUr and uNGAL which were higher in renal AKI when compared to transient ischemia and HSR. FENa and FEUr were excellent predictors of AKI etiology (AUC-ROC > 0.80 , sensitivity and specificity > 0.80), while only uNGAL was good predictor of AKI etiology (AUC-ROC, sensitivity and specificity > 0.70). Regarding death, CHILD C, baseline creatinine, KDIGO 3, septic AKI, need for mechanical ventilation and IL-18 were identified as associated variables. Only NGAL was predictor of AKI and its etiology, anticipating AKI diagnosis in 2.5 ± 1.1 days, while IL-18 was predictor of death. We highlight the importance of lower-cost biochemical tests as FENa and FEUr and clinical information as CHILD and cause of LC decompensation which were relevant in predicting AKI, its etiology and death.

Keywords Acute kidney injury, Liver cirrhosis, Biomarkers

Acute kidney injury (AKI) is very common in cirrhotic patients affecting from 30 to 50% of patients with liver cirrhosis¹. While multiple etiologies can lead to AKI, pre-renal azotemia also named as transient ischemia seems to be the most frequent cause of AKI. Regardless of the cause, AKI is associated with worse survival with the poorest outcomes observed in those with hepatorenal syndrome (HRS) and acute tubular necrosis (ATN)^{1,2}.

In recent years, new definitions and classifications of AKI in cirrhosis have emerged based on increase in serum creatinine (Scr) and reduction in urine output^{3,4}. It is important to mention that all definitions of AKI in cirrhotic patients still use creatinine despite its multiple limitations in liver cirrhosis⁴⁻⁶. One of the major drawbacks of SCr is the time lag between the onset of kidney injury and the rise in SCr levels. Another important limitation is that SCr lacks discriminatory ability with regards to the etiology of kidney injury. Moreover, patients with liver disease have sarcopenia, decreased hepatic synthesis of creatinine, and increased tubular secretion of creatinine which translates into overestimation of the actual GFR⁶⁻⁸. These factors justify the need for finding novel biomarkers of early injury, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Interleukin-18 (IL-18) and kidney injury molecule-1 (KIM-1)⁹⁻¹³.

Furthermore, diagnostic tools such as urinary biomarkers (fractional excretion of sodium (FENa) and urea (FEUr) and point-of-care ultrasound (POCUS) can be used to differ between different causes of AKI and direct management of AKI in these patients.

Measurement of the FENa $< 1\%$ to differentiate ATN from HRS-AKI or pre renal has been thought to be unhelpful since FENa $< 1\%$ is common in all kind of patients with cirrhosis (non-AKI and any AKI etiology). However, if using a lower threshold of FENa $< 0.5\%$, for example, in combination with clinical judgment and

Internal Medicine Department, Botucatu School of Medicine, University of Sao Paulo State, UNESP, Avenue Mario Rubens Montenegro without number, Botucatu, SP 18618-687, Brazil. ✉email: daniela.ponce@unesp.br

other urinary biomarkers such as proteinuria, hematuria or novel biomarkers, the test may have improved specificity in identifying AKI etiology, differentiating ATN from HRS-AKI and pre renal^{10–15}.

Given the higher mortality rate of patients with liver cirrhosis and AKI and lack of studies, this research aimed to investigate the role of urinary biomarkers as predictor of AKI diagnostic and etiology and patients mortality.

Patients and methods

This was an observational study. All patients with liver cirrhosis admitted to the Clinical Hospital at Botucatu School of Medicine, Sao Paulo, Brazil (University of Sao Paulo State–UNESP) were followed prospectively from the time of admission to discharge. Nephrology fellows visited emergency rooms and wards daily from January 2023 to January 2024 and collected data on all patients with liver cirrhosis admitted in the hospital. We have excluded chronic kidney disease (CKD) patients stages 4 and 5 (clearance de creatinine < 30 ml/min), kidney transplantation, hospital stay < 24 h, in palliative care, patients already admitted in hospital with AKI and no urinary exams within the first 48 h after admission. Complete data on inclusions and exclusions are shown in (Fig. 1).

AKI in patients with cirrhosis was defined and classified according to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 and ADQI and ICA consensus 2024 criteria based on increase of serum creatinine > 0.3 mg/dl within 48 h or > 50% from baseline value known or presumed to have occurred within the prior 7 days^{5,10,16}. Baseline creatinine was defined as the lowest serum creatinine value in the last 6 months before AKI or, for those without this measurement, the lowest value achieved during hospitalization in the absence of dialysis¹⁷.

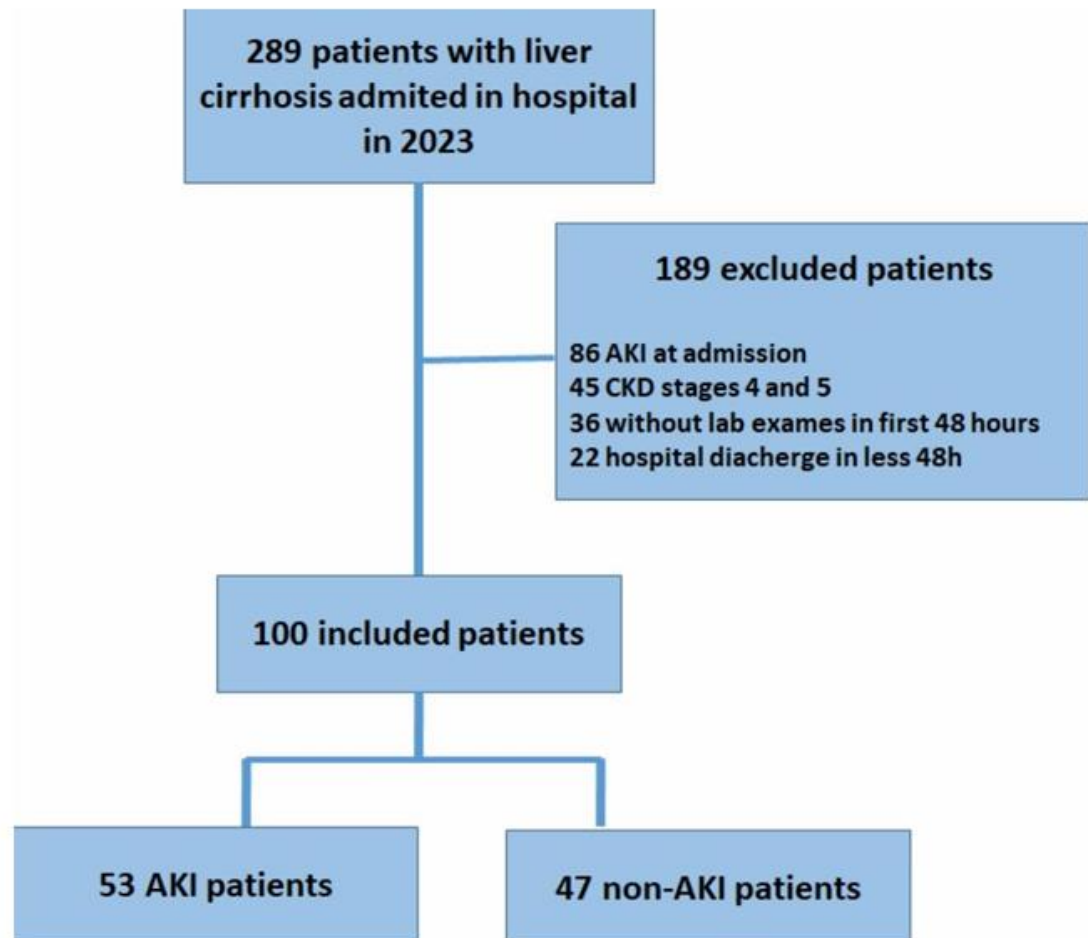


Fig. 1. Patients included in the study (flowchart).

Concerning phenotypes of AKI, they were classified in pre renal, renal (ATN) or HRS according to clinical manifestations as insult identification, laboratory exams and prompt recovery of kidney function right after 24 h following adequate volume resuscitation (when clinically indicated)^{9–11}. In pre renal, ischemic insult was identified, there was no hematuria and proteinuria in urine exams and the kidney function improved after 24 h following volume resuscitation. Criteria for HRS diagnosis were cirrhosis with ascites, absence of improvement in serum creatinine and/or urine output within 24 h following adequate volume resuscitation (when clinically indicated), absence of strong clinical or lab evidences for an alternative explanation as the primary cause of AKI (sepsis, nephrotoxins, hemodynamic instability, proteinuria, hematuria or changes in ultrasound)¹⁸.

Variables previously reported to be associated with AKI, its etiology and death in other populations 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 hospitalized day and laboratory data were recorded each day during hospitalization. Kidney function was assessed daily based on creatinine levels and urine output (when available). Urine was analyzed for hematuria, proteinuria, FENa, FEUr, NGAL, KIM-1, IL-18 within the first 48 h after admission. The samples were centrifuged and stored at minus 80-degree Celsius and were analyzed subsequently. NGAL, IL-18 and KIM-1 were measured by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). We performed level of NGAL, IL-18 and KIM1-1 in 10 healthy subjects between 30 and 45 years old and the mean was 52.2 ± 12.29 pg/ml, 28.2 ± 2.25 pg/ml and 56.2 ± 15.19 pg/ml respectively.

The Ethics Committee of the Botucatu School of Medicine, UNESP, analysed and approved the study (CAAE 74344823.4.0000.5411).

Statistical analysis

The sample size was calculated, considering the difference in the urinary value of urinary NGAL between the population with and without AKI would be 50 pg/ml, standard deviation of 80 pg/ml, alpha error of 0.05, study power of 80%, requiring the inclusion of at least 80 patients.

Data analysis was performed using SAS for Windows (version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA, 2012). Continuous variables with normal distribution were described using means \pm standard deviation categorical variables were presented as n (%). For the analysis of continuous variables, Student's t-test was used for data with a parametric distribution. For the analysis of categorical variables, a chi-square test was used. We also used logistic regression for identifying variables associated with AKI, its etiology and death. Diagnostic characteristics of biomarkers in predicting AKI, its etiology and death were assessed by calculation of the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC). The optimal cutoff points were determined by the highest values of sensitivity and specificity shown in AU-ROC analysis. In all tests, differences were considered significant at 5%.

Results

One hundred patients were included in the final analysis (Fig. 1). Mean age was 58.5 ± 16.1 years, 72% were male, most of them had comorbidities (65.4%), and hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease (CKD) were the most frequent (52, 56 and 21% of patients, respectively). MELD was 18.96 ± 3.1 and CHILD B was the most frequent (39%). The main etiologies of liver cirrhosis were alcohol (41%) and metabolic dysfunction associated with steatohepatitis (MASH-33%). The main cause of liver decompensation was infectious (39%).

Fifty three patients (53%) developed AKI and the mean time was 2.5 ± 1.1 days after hospitalization. Most of the patients were classified as KDIGO 1 (43.4%), while KDIGO 3 occurred in 35.8% and KDIGO 2 in 22.6%. ATN-ISS was 0.32 ± 0.11 , acute renal replacement therapy was indicated in 15%. Mortality rate was 20%.

The non-AKI ($n = 47$) and AKI group ($n = 53$) were similar in gender, age, hypertension, diabetes and serum lab exams at admission. AKI group had higher MELD ($p < 0.05$), higher baseline creatinine, higher CHILD B and C, higher CKD, higher need for mechanical ventilation and noradrenaline use, infectious was higher as cause of liver cirrhosis decompensation and had higher proteinuria and hematuria at admission (Table 1).

Relating to urinary biomarkers, uNGAL was higher in AKI patients (152.11 ± 67.09 vs. 377.56 ± 57.61 , $p = 0.01$), while there was no difference in KIM-1 and IL-18 between non-AKI and AKI patients (Table 3). The area under the curve for uNGAL was 0.68. The optimal cutoff value was 120 pg/ml and sensitivity and specificity were 72.4 and 70.4%, respectively ($p = 0.02$, CI 0.51–0.76) as shown in (Fig. 2). uNGAL anticipated AKI diagnosis according to KDIGO criteria in 2.5 ± 1.1 days.

At logistic regression analysis, CHILD C (OR 1.3; 95% CI 1.09–1.61, $p = 0.029$), infectious as cause of liver cirrhosis decompensation (OR 1.43; 95% CI 1.09–2.01, $p = 0.04$), baseline creatinine (OR 2.41; 95% CI 1.07–4.41, $p = 0.01$), need for noradrenaline (OR 1.52; 95% CI 1.13–2.91, $p = 0.04$), and urinary NGAL (OR 1.41; 95% CI 1.02–1.96, $p = 0.04$) were identified as variables associated with AKI (Table 4).

The main etiologies of AKI were transient ischaemia (49%), renal (ischaemic tubular necrosis, septic AKI and nephrotoxic tubular necrosis in 43.4%), and HRS (7.5%). The duration of the AKI episode was 8.4 ± 2.5 days, being longer in SHR (13 ± 4 days and shorter in transient AKI (1.8 ± 0.6 days). ATN duration was 9.2 ± 3.2 days. Information was added to result section.

There were differences between etiologies of AKI in FENa FEUr, proteinuria, hematuria and uNGAL, which were higher in ATN when compared to pre renal and HRS, as shown in (Table 2). There was no difference between the groups in IL-18 and KIM-1.

FENa and FEUr were excellent predictors of AKI etiology (AUC-ROC > 0.80 , sensitivity and specificity > 0.80), while uNGAL was a good predictor (AUC-ROC, sensitivity and specificity > 0.70) as shown in (Table 3). The optimal cutoff values were 0.7% for FENa, 32.5% for FEUr and as 336 pg/ml for NGAL.

Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics of the population according to the hospital outcome. The groups were similar in gender, comorbidities, cirrhosis etiology and lab exams at hospital admission. The two groups were statistically different in age, CHILD C, MELD, alcohol as cirrhosis etiology AKI ($p < 0.05$), KDIGO 3

Variables	General (n = 100)	No AKI	AKI (n = 53)	P value
Male gender (%)	72 (72)	34 (72.3)	38 (71.6)	0.28
Age	58.5 ± 16.1	57.5 ± 16.6	59.4 ± 14.6	0.08
Cause of cirrhosis (%)				
Alcoholic	41 (41)	21 (44.6)	21 (39.6)	0.23
MASH	33 (33)	16 (34)	17 (32)	0.52
MELD	18.96 ± 3.1	14.29 ± 4.27	20.29 ± 5.9	<0.01
CHILD A (%)	26 (26)	19 (40.4)	7 (13.2)	0.006
CHILD B (%)	39 (39)	18 (38.3)	21 (51.6)	0.008
CHILD C (%)	35 (35)	11 (23.4)	24 (45.3)	0.007
Infection as cause of decompensation	39 (39)	14 (29.7)	25 (47.2)	0.004
Baseline creatinine (mg/dl)	0.91 ± 0.36	0.79 ± 0.21	1.09 ± 0.42	<0.01
Diabetes (%)	56 (56)	25 (53.2)	31 (58.5)	0.22
Hypertension (%)	52 (52)	20 (42.5)	32 (60.4)	0.43
CKD (%)	21 (21)	6 (12.8)	15 (28.3)	0.04
Baseline e GFR (ml/min)	91.6 ± 23.3	108.3 ± 14.69	92.8 ± 26.64	0.013
Hematuria (%)	36 (36)	12 (25.6)	24 (45.3)	0.003
Proteinuria (%)	26 (16)	6 (12.8)	16 (30.2)	0.02
Albumin (g/dl)	3.39 ± 0.5	3.19 ± 0.4	3.42 ± 0.6	0.6
C - reactive protein	3.31 ± 2.5	2.5 ± 3.2	3.9 ± 1.35	0.47
Leukocytes	5.31 ± 2.8	4.8 ± 3.2	6.2 ± 1.33	0.04
Platelets	133.31 ± 22.5	139.9 ± 33.2	122.5 ± 21.35	0.07
Thrombin time	3.61 ± 1.5	3.12 ± 1.2	3.85 ± 1.35	0.08
Partial thromboplastin time	19.31 ± 12.5	18.9 ± 13.2	20.3 ± 12.35	0.47
Hemoglobin (mg/dl)	8.407 ± 5.27	8.65 ± 4.5	8.2 ± 5.8	0.78
Need for mechanical ventilation (%)	19 (19)	4 (8.5)	15 (28.3)	0.04
Need for noradrenalin (%)	22 (22)	5 (10.6)	17 (32)	0.037
Variables	General (n = 100)	Survival (n = 80)	No survival (n = 20)	P value
Male gender (%)	72 (72)	57 (71.2)	15 (75)	0.91
Age	58.5 ± 16.1	56 ± 16.6	62.4 ± 14.6	0.03
Cirrhosis cause (%)				
Alcoholic	41 (41)	31 (38.7)	10 (50)	0.04
MASH	33 (33)	28 (35)	5 (25)	0.09
MELD	18.96 ± 3.1	17.51 ± 6.27	22.29 ± 8.9	0.04
CHILD A (%)	26 (26)	23 (28.7)	3 (15)	0.04
CHILD B (%)	39 (39)	30 (37.5)	9 (45)	0.09
CHILD C (%)	35 (35)	27 (30.6)	8 (40)	0.04
Infection as cause of decompensation	39 (39)	28 (33.7)	11 (55)	0.03
Baseline creatinine (mg/dl)	0.91 ± 0.36	0.86 ± 0.21	1.10.42	0.04
Diabetes (%)	56 (56)	49 (61.3)	7 (70)	0.22
Hypertension (%)	52 (52)	42 (52.6)	10 (50)	0.93
CKD (%)	21 (21)	18 (22.5)	3 (15)	0.13
Baseline GRF (ml/min)	91.6 ± 23.3	108.3 ± 14.69	92.8 ± 26.64	<0.001
AKI	53 (53)	38 (47.5)	15 (75)	<0.001
KDIGO 3	19 (19)	9 (11.2)	10 (50)	0.04
AKRT	15 (15)	3 (3.7)	12 (60)	<0.001
AKI etiology				
Ischaemic transiente	26 (26)	22 (27.5)	4 (20)	0.25
Non-septic AKI	11 (11)	8 (10)	3 (15)	0.37
Septic-AKI	12 (12)	4 (5)	8 (40)	0.04
HRS	4 (4)	1 (1.25)	3 (15)	0.04
Hematuria (%)	36 (36)	28 (35)	8 (40)	0.31
Proteinuria (%)	26 (26)	19 (23.8)	7 (35)	0.06
Albumin (g/dl)	3.39 ± 0.5	3.19 ± 0.4	3.42 ± 0.6	0.6
C reactive protein (CPR)- mg/dl	3.31 ± 2.5	3.1 ± 2.2	4.8 ± 1.35	0.04
Leukocytes (10 ³)	5.31 ± 2.8	6.2 ± 3.2	9.1 ± 3.33	0.04
Continued				

Variables	General (n = 100)	Survival (n = 80)	No survival (n = 20)	P value
Platelets	133.31 ± 22.5	141.9 ± 33.2	132.5 ± 21.35	0.04
Thrombin time	3.61 ± 1.5	3.7 ± 1.2	4.15 ± 1.35	0.23
Partial thromboplastin time	19.31 ± 12.5	18.9 ± 13.2	20.3 ± 12.35	0.47
Hemoglobin (g/dl)	8.407 ± 5.27	8.65 ± 4.5	8.1 ± 4.8	0.18
Need for mechanical ventilation (%)	19 (19)	6 (7.5)	13 (65)	0.02
Need for noradrenalin (%)	22 (22)	7 (8.75)	15 (75)	0.01

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients based on the presence of acute kidney injury and patients outcome. *AKI* acute kidney injury, *CKD* chronic kidney disease, *eGFR* estimated glomerular rate filtration, *MASH* metabolic dysfunction associated with steatohepatitis, *HSR* hepatorenal syndrome.

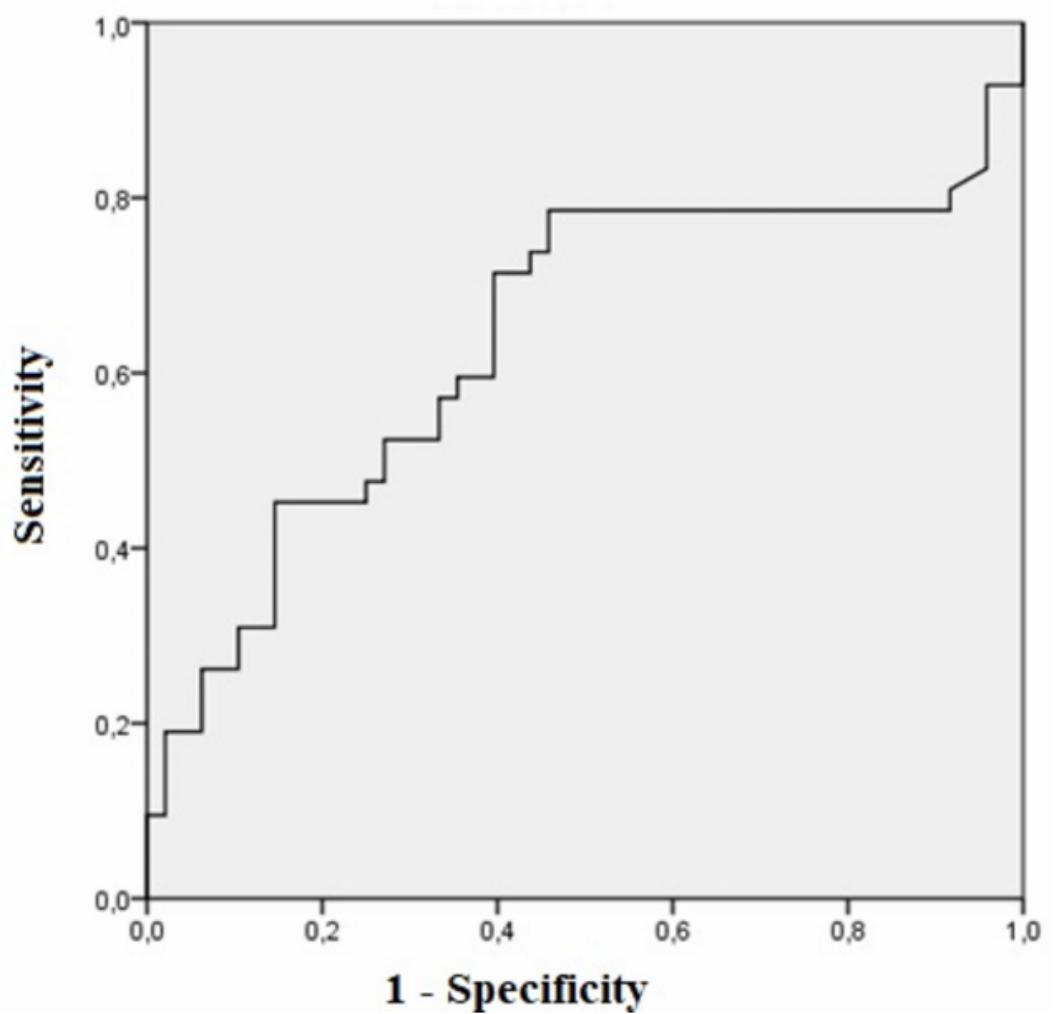


Fig. 2. ROC analysis of uNGAL in patients with liver cirrhosis with AKI vs. non-AKI.

AKI	No AKI (n=47)	AKI (n=53)	P value	
FENa (%)	0.83 ± 0.11	1.03 ± 0.59	0.08	
FEUr (%)	28.31 ± 11.13	32.64 ± 9.23*	0.06	
NGAL (pg/ML)	152.11 ± 67.09	377.56 ± 57.618	0.01	
KIM-1 (pg/ML)	178.9 ± 53.2	167.3 ± 22.35	0.68	
IL-18 (pg/ML)	86.9 ± 38.34	101.6 ± 43.2	0.59	
Etiologies of AKI	Transient AKI (n=26)	Renal AKI (n=23)	HRS (n=4)	Value p
Hematuria (%)	2 (7.7)	19 (82.6) *	1(25)	<0.01
Proteinuria >0.5 g (%)	2 (7.7)	17 (73.9) *	1 (3.8)	<0.01
FENa (%)	0.23 ± 0.11	1.43 ± 0.59 *	0.21 ± 0.09	<0.01
FEUr (%)	26.64 ± 7.13	40.64 ± 9.23 *	28.64 ± 11.21	<0.01
NGAL (pg/ML)	389.12 ± 170.61	553.471 ± 117.09	377.56 ± 168.5	0.05
KIM-1 (pg/ML)	173.3 ± 42.5	188.91 ± 153.2	177.3 ± 22.35	0.68
IL-18 (pg/ML)	99.9 ± 41.84	186.9 ± 88.34	101.6 ± 43.2	0.59
Patients outcome	Survival (n=80)	Non-survival (n=20)	VALOR p	
FENa (%)	0.93 ± 0.21	1.02 ± 0.39	0.29	
FEUr (%)	29.31 ± 10.13	30.64 ± 12.20	0.36	
NGAL (pg/ML)	252.11 ± 68.09	305.56 ± 67.618	0.51	
KIM-1 (pg/ML)	193.9 ± 48.2	171.3 ± 32.15	0.19	
IL-18 (pg/ML)	69.9 ± 38.34	96.6 ± 43.2	0.01	

Table 2. Urinary biomarkers of patients according to the presence of acute kidney injury (AKI), etiology of AKI and outcome. FENa fractional excretion of sodium, FEUr fractional excretion of urea, NGAL neutrophil gelatinase-associated lipocalin, KIM-1 kidney injury molecule-1, IL-18 Interleukin-18, AKI acute kidney injury, HRS hepatorenal syndrome.

acute kidney replacement therapy (3.7 vs. 60%, $p < 0.01$), baseline creatinine (leucocytes and reactive protein C at hospital admission, need for mechanical ventilation and noradrenaline use, which were higher in non-survival patients. HRS and septic AKI were associated with death (Table 1). The uIL-18 was a good predictor of death (AUC-ROC 0.74, cutoff 40.5, sensitivity 0.8 and specificity 0.70), FENa, FEUr, KIM-1 and NGAL were not associated with death (Table 3; Fig. 3).

Logistic regression showed CHILD C, baseline creatinine, KDIGO 3, septic AKI, need for mechanical ventilation and IL-18 were identified as variables associated with death. The uIL-18 was a good predictor of death (AUC-ROC 0.74, sensitivity and specificity > 0.70), KIM-1 and NGAL were not associated with death (Table 4; Figs. 4 and 5).

Discussion

It is widely recognized that the incidence of AKI occurs in up to 60% of patients with cirrhosis when hospitalized for acute decompensation and is associated with increased morbidity and mortality^{1-3,19,20}. In 2023, a joint meeting of Acute Disease Quality Initiative (ADQI XXIX) and the International Club Ascites (ICA) refined the diagnostic criteria for AKI and hepatorenal syndrome (HRS), reviewed their epidemiology and pathophysiology and explored the role of biomarkers in the diagnosis and prognostication of AKI. In accordance with other studies, this study showed the incidence of AKI in patients with acute on chronic liver cirrhosis was very high (53%) with most patients having stage 1 disease and we performed it using KDIGO criteria suggested by XXIX ADQI¹⁰.

However, it is well established that SCr is not an accurate marker of renal dysfunction in cirrhosis^{5-9,21}. In some patients, the concentrations of SCr remain within normal limits, even in moderate to severe renal dysfunction, resulting in an overestimation of GFR²¹. Sarcopenia, which is prevalent in patients with advanced cirrhosis, also contributes to low SCr levels. Therefore, AKI diagnosis in liver cirrhotic patients can be difficult or delayed, due to loss of muscle mass, and consequently lower baseline SCr level, masking an increase of its values in kidney injury pathologies, justifying the search for biomarkers of early injury, such as C cystatin, NGAL, KIM-1 and IL-18⁸⁻¹³.

The identification of AKI phenotype is also crucial for establishing a treatment strategy and improving clinical outcomes^{11,22}. However, differentiating HRS from ATN is challenging. Reversible AKI in cirrhosis is predominantly a prerenal injury, which resolves with volume administration and discontinuation of diuretics. In contrast, HRS is characterized by its nonresponsiveness to volume expansion. HRS typically represents a continuum of disease, starting with functional changes, followed by structural changes due to prolonged ischemic injury. Intrinsic AKI involves acute tubular necrosis (ATN), acute interstitial nephritis, acute glomerular and vasculitis renal diseases. According to ADQI VIII, HRS-AKI is a phenotype of AKI that is specific to patients with advanced cirrhosis and ascites and it may also occur in the presence of tubular injury, proteinuria, and/or pre-existing CKD.

Urinary biomarkers	AUC-ROC	P value	cutoff	Sensitivity	Specificity	CI (95%)
Renal AKI						
FENa (%)	0.87	<0.01	0.8%	93.3	76.5	0.78–0.95
FEUr(%)	0.80	<0.01	32.5%	82.5	73.5	0.67–0.93
NGAL (pg/ML)	0.75	<0.01	336	76.5	70.5	0.63–0.88
KIM-1 (pg/ML)	0.54	0.09	100	60.5	55.6	0.65–1.02
IL-18 (pg/ML)	0.53	0.08	85	59.5	54.6	0.64–1.05
Mortality						
FENa (%)	0.57	0.08	0.9%	63.3	56.5	0.78–1.05
FEUr(%)	0.61	0.07	31.5%	62.5	63.5	0.67–1.03
NGAL (pg/ML)	0.65	0.08	240	66.5	60.5	0.63–1.08
KIM-1 (pg/ML)	0.54	0.09	105	60.5	65.6	0.65–1.02
IL-18 (pg/ML)	0.74	0.02	40.5	76.5	71.6	0.63–0.86

Table 3. Urinary NGAL, FENa e FEUr sensitivity and specificity in AKI etiology (renal vs non-renal) and outcome (survival vs non survival).

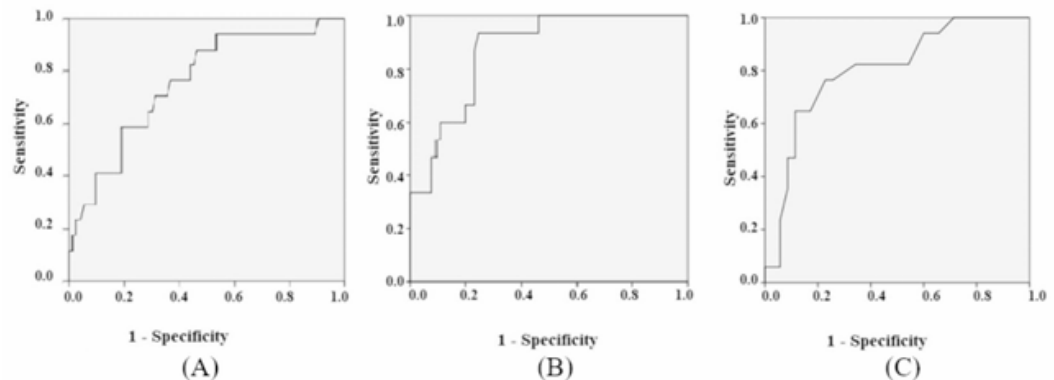


Fig. 3. (A) ROC analysis of uNGAL in patients with liver cirrhosis with AKI renal vs. transient ischaemia or HRS. (B) ROC analysis of FENa in patients with liver cirrhosis with AKI renal vs. transient ischaemia or HRS. (C) ROC analysis of FEUr in patients with liver cirrhosis with AKI renal vs. transient ischemia or HRS.

Our study showed uNGAL was a good predictor of AKI diagnosis, anticipating its diagnoses in 2.5 days, while KIM-1 and IL-18 were not associated with AKI. The transient ischaemia was the main AKI phenotypes, followed by renal AKI (ischaemic tubular necrosis, septic AKI and nephrotoxic tubular necrosis), and HRS.

There were differences between AKI etiologies in FENa, FEUr, proteinuria, hematuria and uNGAL. There was no difference between the groups in IL-18 and KIM-1. FENa and FEUr were excellent predictors of AKI etiology (AUC-ROC > 0.80, sensitivity and specificity > 0.80), while uNGAL was a good predictor (AUC-ROC, sensitivity and specificity > 0.70).

The combined use of functional (e.g., Scr, CysC) and damage (e.g., proteinuria, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin [uNGAL]) biomarkers enables more accurate differential diagnosis of the etiology and mechanisms of AKI in patients with cirrhosis and potentially enables the identification of AKI sub-phenotypes suitable for specific therapeutic interventions^{23,24}. We believe incorporating them is an important step towards improving our understanding of the mechanisms and pathophysiology of AKI in patients with cirrhosis, selecting time points and targets for interventions and refining the determination of prognosis.

Measurement of FENa to differentiate ATN from HRS-AKI has been thought to be unhelpful since FENa < 1% is common in patients with cirrhosis, even in the absence of AKI [63]. However, if using a lower threshold of FENa of < 0.2% (which may not be possible as many laboratories do not report urine sodium values < 20 mEq/L) in combination with other urinary biomarkers and clinical judgment, the test may have improved specificity in identifying HRS-AKI [54, 63]. In our study, FENa e FEUr were excellent predictors of renal AKI and we identified the cutoff values that differentiated ATN from pre renal or HRS. They were FENa 0.7% and FEUr 32.5%, with AUC-ROC, sensitivity and specificity higher than 80%. uNGAL was also a good predictor of ATN-AKI, cutoff was 230 pg/ml, with AUC-ROC, sensitivity and specificity higher than 70%.

In our study, IL-18 and KIM-1 were not associated with etiology of AKI.

Variables	OR (CI 95%)	p
AKI		
CHILD C	1.3 (1.09–1.61)	0.029
Infectious as cause of decompensation	1.43 (1.09–2.01)	0.04
Baseline creatinine (mg/dl)	2.41 (1.07–4.41)	0.01
Need for noradrenaline (ugc/kg/min)	1.41 (1.02–1.96)	0.04
Urinary NGAL	1.41 (1.02–1.96)	0.04
Death		
CHILD C	2.3 (1.059–4.01)	0.029
AKI KDIGO 3	1.43 (1.03–2.01)	0.04
Baseline creatinine (mg/dl)	5.61 (1.27–14.61)	0.02
Septic AKI	2.06 (1.09–5.06)	0.02
Need for mechanical ventilation	1.47 (1.11–2.02)	0.03
IL-18	1.19 (1.01–1.41)	0.04

Table 4. Logistic regression for acute kidney injury and death in liver cirrhosis patients.

According to literature, although various markers have been shown to improve both diagnosis and prognosis prediction in patients with cirrhosis, a single biomarker is insufficient for having an impact on clinical practice^{5–9,11,22–26}. Whether the target level of uNGAL that would differentiate between the AKI phenotypes, and/or response to terlipressin would be different with the new diagnostic criteria for HRS-AKI set forth by the authors remains to be determined.

It has been suggested that urine NGAL is significantly higher in patients with ATN than those with other causes, including HRS and prerenal AKI^{27,28}. In a study of 112 patients with various phenotypes of AKI, urine NGAL showed the highest diagnostic performance in differentiating ATN from other causes (area under curve [AUC] of 0.79), compared to IL-18, KIM-1, and L-FABP¹¹. A meta-analysis suggested that urine NGAL and IL-18 could discriminate ATN from other AKI phenotypes with AUCs of 0.89 and 0.88, respectively²⁸.

The role of KIM-1 in patients with cirrhosis and AKI has been investigated in few studies, and increased urine KIM-1 levels were observed in patients with ATN compared to those with other causes²⁷. However, in some studies, significant overlaps in urine NGAL, IL-18, and KIM-1 levels were observed between patients with HRS and those with ATN^{27,29}. In addition, various previous studies have defined ATN and other causes of AKI with clinical features, without histological confirmation, which could lead to a misclassification of the AKI phenotype.

Our results agree with previous studies. According to literature, uNGAL is one of the most promising injury biomarkers, with levels significantly increasing in a stepwise manner from HRS-AKI to ATN^{5–9,25,26,28}. A uNGAL value of ~220–250 pg/ml (Bioport Diagnostics, Hellerup, Denmark) has been demonstrated to distinguish patients with ATN from other phenotypes¹³ with response rates to terlipressin seen in 70% of patients with uNGAL < 220 pg/ml compared to only 33% in those with uNGAL > 220 pg/ml²⁵.

The mortality was 20% and logistic regression showed CHILD C, baseline creatinine, KDIGO 3, septic AKI and IL-18 were identified as variables associated with death. The uIL-18 was a good predictor of death (AUC-ROC 0.74, cutoff 40.5 pg/ml, sensitivity 0.76 and specificity 0.71), while KIM-1 and NGAL were not associated with death.

Conflicting results have been reported regarding the association between tubular markers and the risk of mortality^{11–13,27}. In a meta-analysis of five studies, increased urine levels of IL-18 and NGAL identified patients at a higher risk of short-term mortality with an AUC of 0.76²⁸. In two studies investigating the performance of multiple biomarkers, urine NGAL levels showed the best predictive performance in predicting mortality, compared with the urine IL-18, KIM-1, and L-FABP levels and serum cystatin C level^{11,23}. However, two recent prospective studies from South Korea, including patients with decompensated cirrhosis, showed that urine NGAL level was not a significant predictor of mortality; rather, the cystatin C or MELD-cystatin C score were associated with survival outcomes^{29,24}. These discrepancies could be explained by the differences in the clinical characteristics of the patient population. Unlike previous studies that included a wide range of cirrhotic patients, the latter two studies only included patients with decompensated cirrhosis, to investigate the ability of the biomarkers appropriately in patients with a high prevalence of AKI. Another concern is that an increase in these biomarkers is not fully derived from kidneys. As mentioned above, infection or liver disease, the other critical factor of increased mortality, also increase the levels of renal biomarkers, especially NGAL and LFABP. Therefore, it is not clear whether the mortality in the previous studies was driven by AKI itself.

However, there is insufficient data to draw firm conclusions about novel biomarkers role in predicting kidney outcomes in patients with cirrhosis and AKI. Therefore, other novel biomarkers still need to be explored, and the incorporation of various biomarkers should be evaluated in future studies. The availability of these markers in

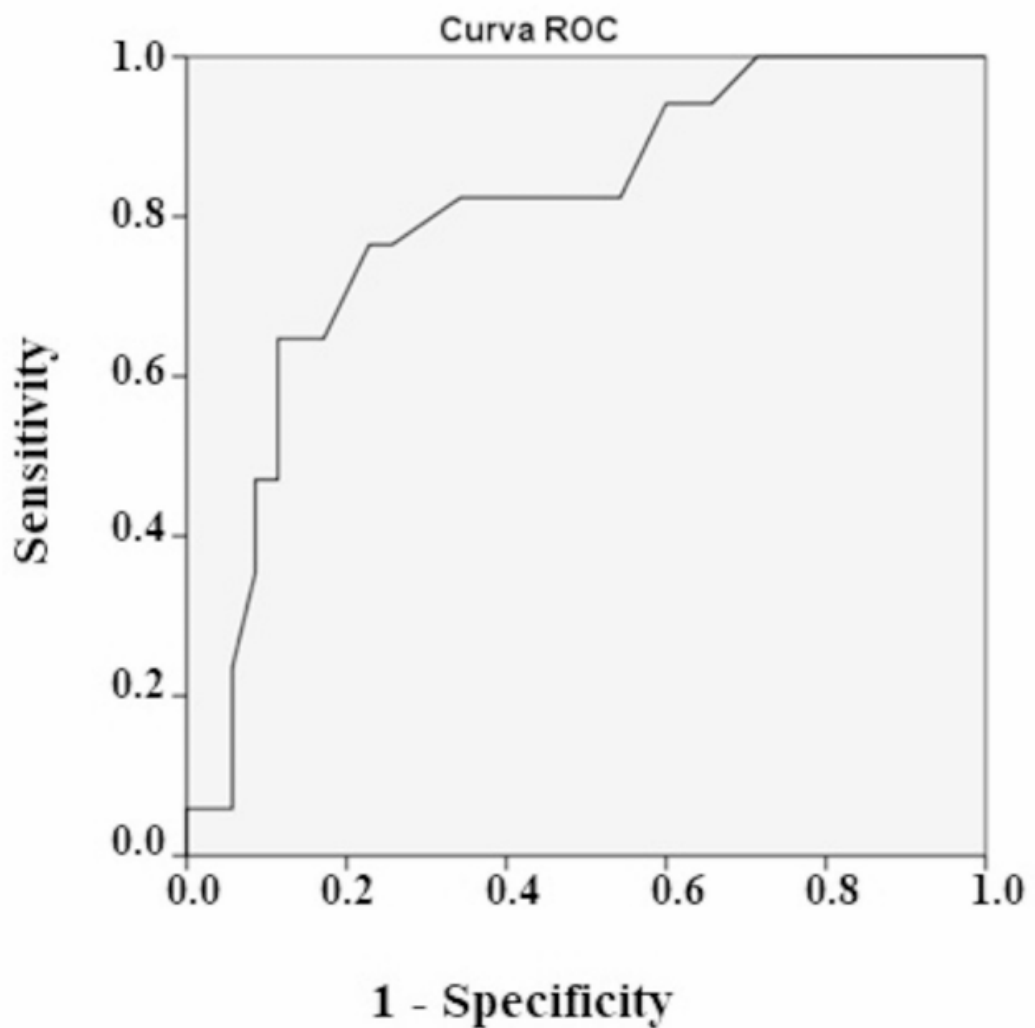


Fig. 4. ROC analysis of IL-18 in survival vs. non-survival patients with liver cirrhosis.

cirrhosis will also help to further develop and improve the performance of certain current treatment strategies, including the early volemic resuscitation or administration of terlipressin.

The present study has some important limitations. It included a small number of patients and was performed in a single center. Due to the small number of patients, no analysis of urinary biomarkers according to the stage of AKI was performed. The role of biomarkers as a predictor of dialysis also was not evaluated. We also included CKD patients stages 1 to 3, so acute on chronic AKI and CKD was defined using only eGFR values. Despite these limitations, its results allow us to conclude that AKI is very frequent in patients with liver cirrhosis and associated with death. uNGAL was a good predictor of AKI, anticipating AKI diagnosis in 2.5 days. FENa, FEUr, proteinuria, hematuria and uNGAL were good urinary biomarkers to differentiate renal AKI from pre renal and HRS. IL-18 was a good predictor of death.

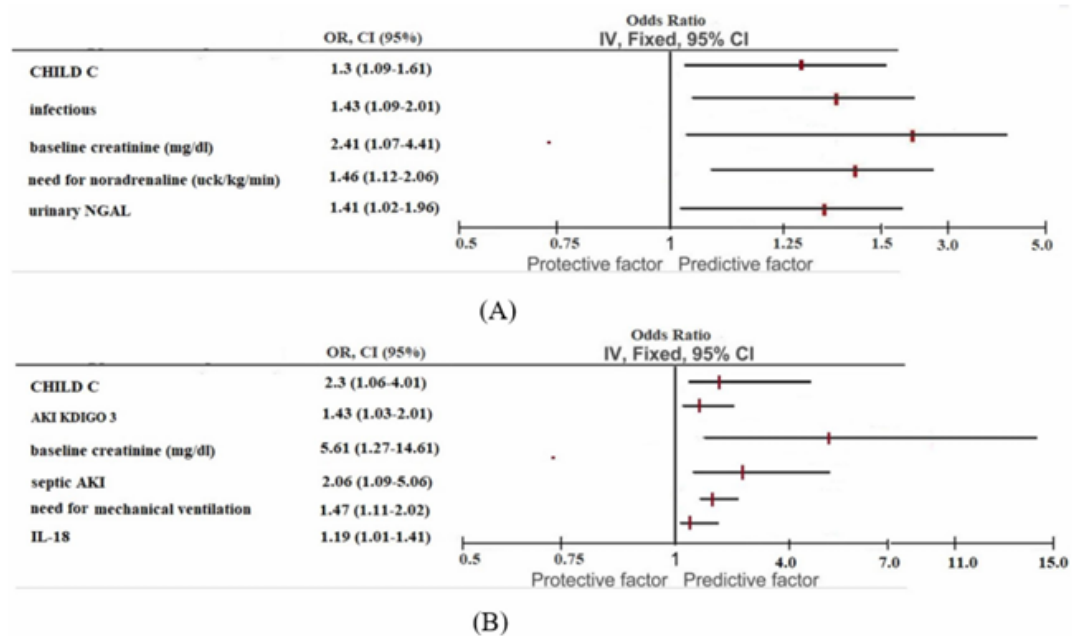


Fig. 5. (A) Forest plot for risk factors for AKI. (B) Forest plot for risk factors for death.

Data availability

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 3 December 2024; Accepted: 10 March 2025

Published online: 04 April 2025

References

- Khatua, C. R., Sahu, S. K., Meher, D., Nath, G. & Singh, S. P. Acute kidney injury in hospitalized cirrhotic patients: risk factors, type of kidney injury, and survival. *JGH Open* **5**, 199–206 (2021).
- Patidar, K. R. et al. Acute kidney disease is common and associated with poor outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *J. Hepatol.* **77**, 108–115 (2022).
- Rosi, S. et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int.* **35**, 2108–2114 (2015).
- Wong, F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin. Mol. Hepatol.* **22**, 415–422 (2016).
- Sherman, D. S., Fish, D. N. & Teitelbaum, I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 269–278 (2003).
- Angeli, P. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the international club of ascites. *J. Hepatol.* **62**, 968–974 (2015).
- Attieh, R. M. & Wadei, H. M. Acute kidney injury in liver cirrhosis. *Diagnostics* **13**, 2361. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142361> (2023).
- Caregaro, L. et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch. Intern. Med.* **154**, 201–205 (1994).
- Piano, S., Brocca, A. & Angeli, P. Renal function in cirrhosis: A critical review of available tools. *Semin. Liver Dis.* **38**, 230–241 (2018).
- Nadim, M. K. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: acute disease quality initiative (ADQI) and international club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J. Hepatol.* **81** (1), 163–183 (2024).
- Belcher, J. M. et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* **60** (2), 622–632. <https://doi.org/10.1002/hep.26980> (2014).
- Francoz, C., Nadim, M. K. & Durand, F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J. Hepatol.* **65** (4), 809–824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.025> (2016).
- Huelin, P. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* **70** (1), 319–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30592> (2019).
- Asrani, S. K. et al. Role of novel kidney biomarkers in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Liver Transpl.* **28** (3), 466–482. <https://doi.org/10.1002/lt.26344> (2022).
- Juanola, A., Ma, A. T., Pose, E. & Gines, P. Novel biomarkers of AKI in cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* **42** (4), 489–500. <https://doi.org/10.1055/a-1954-4136> (2022).
- Kidney Disease. Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.*, 1–138. (2012).

17. Siew, E. D. et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* **77**, 536–542 (2010).
18. Patidar, K. R. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US. *J. Hepatol.* (2023).
19. Tariq, R. et al. Incidence, mortality and predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **8** (2), 135–142. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00060> (2020).
20. Worden, A. et al. The prognostic impact of acute kidney injury recovery patterns in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* **29** (3), 246–258. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000008> (2023).
21. Maiwall, R. et al. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study. *Liver Int.* **38** (4), 654–664. <https://doi.org/10.1111/liv.13600> (2018).
22. Belcher, J. M. et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9** (11), 1857–1867. <https://doi.org/10.2215/CJN.09430913> (2014).
23. Ariza, X. et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* **10**, e0128145 (2015).
24. Jo, S. K., Yang, J., Hwang, S. M., Lee, M. S. & Park, S. H. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci. Rep.* **9**, 14508 (2019).
25. Gambino, C. et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* **77** (5), 1630–1638. <https://doi.org/10.1002/hep.32799> (2023).
26. Lei, L. et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci. Rep.* **8** (1), 7962. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26226-6> (2018).
27. Kim, T. H. et al. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum Cystatin C and urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **34**, 234–240 (2019).
28. Puthumana, J. et al. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 1003–1013e3 (2017).
29. Barreto, R. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated Lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J. Hepatol.* **61**, 35–42 (2014).

Author contributions

LFS and WSA: Investigation, methodology, formal analysis, writing of the original draft. RSC and DP: methodology, data analysis and data interpretation. WAS, LFS and DP: Conceptualization, review & editing. DP: Funding acquisition, review & editing. All authors reviewed and agreed with the final version of this manuscript.

Funding

This research was funded by the São Paulo Research Foundation—FAPESP, grant numbers 2023/13560-3 and CAPES scholarship.

Declarations

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Informed consent

was obtained from study participants or their legal caregiver; and the researchers adhered to the confidentiality of patients' data and the recommendations in the Declaration of Helsinki throughout the study.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to D.P.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

© The Author(s) 2025