

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**LUANA AMARAL PEDROSO**

**UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE LESÃO  
RENAL AGUDA EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**BELO HORIZONTE  
2017**

**LUANA AMARAL PEDROSO**

**UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE LESÃO  
RENAL AGUDA EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Coorientador: Prof.<sup>o</sup> Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior

**BELO HORIZONTE**

**2017**

P372u Pedroso, Luana Amaral.  
Utilização de biomarcadores no diagnóstico precoce de lesão renal aguda em pacientes criticamente enfermos: revisão sistemática da literatura / Luana Amaral Pedroso. – 2017.  
75 f. : il.

Orientadora: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.  
Coorientador: Vandack Alencar Nobre Júnior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Biomarcadores – Teses. 2. Insuficiência renal aguda – Teses. 3. Unidades de terapia intensiva – Teses. 4. Pacientes internados – Teses. I. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. II. Nobre Júnior, Vandack Alencar. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.614



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA**  
**FARMACEUTICA**

**UFMG**

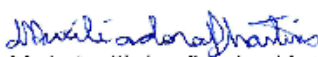
## FOLHA DE APROVAÇÃO


**UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

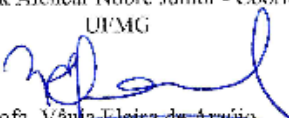
**LUANA AMARAL PEDROSO**

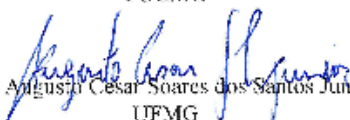
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 26 de junho de 2017, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Maria Auxiliadora Parreiras Martins - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Vandack Alencar Nobre Junior - Coorientador  
UFMG

  
Profa. Vânia Eloisa de Araújo  
PUCMG

  
Prof. Augusto César Soares dos Santos Junior  
UFMG

Belo Horizonte, 26 de junho de 2017.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, meu refúgio e fortaleza, por me dar forças e discernimento sempre me conduzindo pelos melhores caminhos ao longo dessa jornada.

Aos meus pais, Pierre e Sandra e ao meu irmão Lucas, pelo apoio incondicional, incentivo, confiança e compreensão. Meus alicerces de vida!

Ao meu marido Márcio, sempre tão presente, pela cumplicidade, carinho, pelo auxílio prestado em tantos momentos na construção desse trabalho. Por sempre acreditar na minha capacidade e compartilhar meus ideais.

À minha avó Mariza pelo exemplo, pelo apoio, carinho e orações. Por ter sido desde sempre a grande incentivadora dos meus estudos.

À minha orientadora Dra. Maria Auxiliadora P. Martins, a quem tanto admiro como pessoa e profissional. Pela orientação, confiança, estímulo e cuidado. Sempre tão minuciosa, delicada e humana.

Ao meu coorientador, Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior, sempre tão solícito, pelas contribuições, orientação, atenção e pelo acolhimento.

Aos demais participantes do grupo de pesquisa: Claudmeire Almeida, Nathália Guimarães, Dra. Ana Cristina Silva e Rafael Souza pela boa vontade e tantas contribuições na construção e desenvolvimento do trabalho.

Aos colegas e amigos do mestrado, por compartilharem as conquistas e dificuldades, tornando esses dois anos muito mais leves e agradáveis.

À Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, por apoiar e colaborar para que a realização do mestrado fosse possível.

À Faculdade de Farmácia da UFMG e ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, por meio de funcionários e professores.

## APRESENTAÇÃO

A lesão renal é extremamente comum na prática da farmácia clínica, principalmente em se tratando de pacientes criticamente enfermos. Está presente no dia a dia do farmacêutico clínico, demandando tempo e cautela na análise e acompanhamento. A lesão renal aguda é ainda mais crítica no que se refere ao ajuste de doses de medicamentos. A dificuldade do diagnóstico e a rapidez com que pode evoluir leva muitas vezes à utilização de sobredoses ou subdoses de medicamentos, afetando negativamente o prognóstico do paciente.

Minha atuação como farmacêutica clínica em unidades de terapia intensiva e a constante necessidade de diagnóstico mais refinado e precoce dessa complicação sempre me trouxe um grande questionamento. A oportunidade de desenvolver uma revisão sistemática nesse contexto veio suprir uma lacuna de formação acadêmica e profissional.

Um projeto mais abrangente, denominado “Avaliação de biomarcadores de lesão renal aguda em pacientes em uso de vancomicina internados em um hospital universitário brasileiro” que se encontra em desenvolvimento por meio de uma tese de doutorado, deu origem à atual revisão sistemática da literatura.

Intitulado “Utilização de Biomarcadores no diagnóstico precoce de lesão renal aguda em pacientes criticamente enfermos: revisão sistemática da literatura” este trabalho já deu origem a duas produções científicas: 1) protocolo da revisão sistemática que foi submetido à revista *BMJ Open* com o título “*Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review protocol*” (apêndice A) e 2) submissão de resumo para apresentação no evento científico *Kidney Week*, que será realizado em novembro de 2017 na Louisiana, Estados Unidos da América (apêndice B).

O terceiro produto desse trabalho será o artigo da revisão sistemática, que será finalizado e submetido para publicação em periódico científico a ser definido posteriormente.

## RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum em ambiente hospitalar e possui maior frequência em unidades de terapia intensiva (UTI). Associa-se ao aumento significativo da morbimortalidade e ao incremento das despesas com cuidados de saúde. Em geral, a LRA é detectada por meio da mensuração do débito urinário e da creatinina sérica, os quais representam marcadores tardios dessa condição clínica. Novos biomarcadores, presentes na urina e/ou sangue, emergiram nas últimas décadas como promissores no diagnóstico precoce da LRA. Seu emprego na prática clínica é interessante pela potencial contribuição no diagnóstico precoce e predição prognóstica da LRA. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura, abrangendo estudos publicados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Lilacs (via BVS), CINAHL, COCHRANE e EMBASE, sobre o emprego de novos biomarcadores no diagnóstico da LRA, definida pelo critério AKIN ou KDIGO, em pacientes internados em UTI. A revisão incluiu estudos experimentais em humanos e observacionais publicados entre 2006 e 2016, envolvendo pacientes com idade igual ou maior do que 18 anos, internados em UTI. A extração e análise de dados foram realizadas de modo independente por dois revisores e as discordâncias, analisadas por um terceiro revisor. Conforme os critérios de elegibilidade foram selecionados oito estudos. Os principais biomarcadores investigados foram neutrófilo-gelatinase associada à lipocalina (NGAL – 5 estudos), proteína de ligação ao ácido graxo de tipo L (L-FABP – 2 estudos), n-acetil- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG – 2 estudos) e cistatina C (2 estudos). Em 73,9% dos testes a amostra utilizada foi de urina. Os biomarcadores que apresentaram melhor perfil de sensibilidade (s) e especificidade (e) foram a proteína de choque térmico-72 (s=100%; e=90%) e interleucina 18 (s=92%; e=100%). Já a cistatina C mostrou desempenho insatisfatório em dois estudos. Dois estudos apresentaram resultados desfavoráveis quanto à utilização de biomarcador. Todos os biomarcadores sofreram algum tipo de influência advindos da presença de comorbidades ou etiologia da LRA. Um único biomarcador é incapaz de identificar a etiologia e mecanismo da LRA, mas auxiliam na sua identificação e na implementação de estratégias efetivas.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda. Biomarcadores. Unidades de Terapia Intensiva. Revisão.

## ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in hospitalized patients, with higher frequency in intensive care units (ICU). AKI is associated with a significant increase in morbimortality and health care expenditure. It is usually detected by measuring urine output and serum creatinine, which, due to several factors, are late markers. New circulating and urinary biomarkers emerged in recent decades as promising in the early diagnosis of AKI. Given its potential benefits in the diagnosis and prognosis of AKI, the need of using these new biomarkers in clinical practice is consensual. This study aims to perform a systematic review of literature, including studies published in MEDLINE (by PubMed), Lilacs (by BVS), CINAHL, COCHRANE and EMBASE that evaluated the performance of biomarkers for the early diagnosis of AKI, defined by the AKIN or KDIGO criteria, in patients admitted to the ICU. The review will include experimental and observational studies, published between 2006 and 2016, involving patients with 18 years or older more admitted to an ICU. Data extraction and analysis will be performed by two independent reviewers and disagreements analyzed by a third reviewer. Eight studies were selected. The main biomarkers investigated were neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL – 5 studies), L-type fatty acid binding protein (L-FABP – 2 studies), n-acetyl- $\beta$ -d-glucosamine (NAG – 2 studies) and cystatin C (2 studies). In 73.9% tests performed by the studies have used urine samples. The biomarkers that presented the highest sensitivity (s) and specificity (sp) profile were the heat shock protein-72 (s=100%, sp=90%) and interleukin 18 (s=92%, sp=100%). Cystatin C showed poor performance in two studies. Overall, two studies presented unfavorable results for the use of biomarker because their levels were significantly affected by comorbidities even in the absence of AKI. All biomarkers have suffered some influence of other factors, such as comorbidities or etiology of AKI. An understanding of a single biomarker is unable to help identifying the etiology and mechanisms of AKI, but it helps in identifying and implementing effective strategies.

**Keywords:** Acute Kidney Injury. Biomarkers. Intensive Care Units. Review.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo conceitual para lesão renal aguda.....	18
Figura 2 – Critérios de RIFLE ( <i>Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage</i> ).....	20
Figura 3 – Critérios de AKIN ( <i>Acute Kidney Injury Network</i> ).....	21
Figura 4 – Fisiologia dos biomarcadores de lesão renal aguda.....	26
Figura 5 – Utilização dos biomarcadores na classificação da lesão renal aguda – estrutural x funcional.....	27
Figura 6 – Fluxograma do processo de seleção.....	37

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Características dos principais biomarcadores de lesão renal aguda...	<b>25</b>
Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão.....	<b>31</b>
Quadro 3 – Biomarcadores incluídos na busca eletrônica e siglas utilizadas.....	<b>32</b>
Quadro 4 – Definição e classificação de lesão renal aguda segundo os critérios de AKIN e KDIGO.....	<b>33</b>
Quadro 5 – Escala de QUADAS-2 para avaliação de estudos diagnósticos.....	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados.....	<b>39</b>
Tabela 2 - Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação da qualidade metodológica.....	<b>41</b>
Tabela 3 - Valores de sensibilidade e especificidade dos estudos individuais....	<b>43</b>

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Cadastro do planejamento do trabalho na base de registro de revisões sistemáticas <i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i> (PROSPERO).....	57
ANEXO B - Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação de estudos de coorte.....	58
ANEXO C - Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação de estudos de caso controle.....	59
ANEXO D - Escala de QUADAS-2 para avaliação de estudos de caso controle.....	60

## LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo submetido à revista <i>BMJ Open</i> .....	63
APÊNDICE B – Resumo submetido para apresentação no <i>Kidney Week</i> .....	71
APÊNDICE C – Estratégias de busca de acordo com as bases de dados.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQI – *Acute Dialysis Quality Initiative*

AINE's – Anti-inflamatórios não-esteroides

AKI – *Acute Kidney Injury*

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*

AUC-ROC – *Area under the curve - receiver operating characteristic*

DRC – Doença renal crônica

EPO - Eritropoietina

IGFBP7 - Proteína 7 de fator de crescimento e ligação de insulina

IC – Intervalo de confiança

IECA's – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IL-6 – Interleucina-6

IL-18 – Interleucina-18

HSP-72 – Proteína de choque térmico-72

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KIM-1 – Molécula de lesão renal-1

L-FABP - Proteína de ligação ao ácido graxo de tipo L

LRA – Lesão renal aguda

MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

NAG – N-acetil- $\beta$ -d-glucosaminidase

NGAL– Lipocaína associada à gelatinase neutrofílica

NTA – Necrose tubular aguda

PBPM – Proteínas de baixo peso molecular

PC – Proteína C

PCX - Podocalyxin

PRISMA-P – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage*

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

TFG – Taxa de filtração glomerular

TIMP-2 – Inibidor tecidual de metaloproteinase-2

TMs – Trombomodulina solúvel

TRS – Terapia renal substitutiva

UTI – Unidade de terapia intensiva

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. JUSTIFICATIVA .....	16
3. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	17
3.1. Lesão Renal Aguda .....	17
3.1.1. Definição e Classificação .....	17
3.1.2. Modelo Conceitual .....	18
3.1.3. Diagnóstico e estadiamento .....	19
3.2. Lesão renal aguda em pacientes criticamente enfermos .....	22
3.3. Marcadores de lesão renal aguda.....	23
3.4. Novos Biomarcadores de LRA .....	25
4. OBJETIVOS.....	29
4.1. Objetivo Geral .....	29
5. METODOLOGIA.....	30
5.1. Métodos de Pesquisa para identificação dos estudos .....	34
5.1.1. Buscas eletrônicas .....	34
5.2. Coleta e análise de dados.....	34
5.2.1. Seleção dos estudos .....	34
5.2.2. Extração de dados e tabulação dos resultados.....	34
5.2.3. Avaliação da qualidade dos estudos.....	35
5.3. Síntese de dados.....	35
6. RESULTADOS .....	36
6.1. Seleção dos estudos.....	36
6.2. Características dos estudos.....	38
6.3. Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	40
6.4. Desempenho dos biomarcadores investigados .....	42
7. Discussão.....	45
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	50
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

9.	ANEXOS.....	56
10.	APÊNDICES.....	62



## 1. INTRODUÇÃO

O termo lesão renal aguda (LRA) é atualmente a nomenclatura padrão utilizada para denominar uma série de distúrbios clínicos que podem culminar em insuficiência renal aguda e doença renal crônica (DRC), mas que, no entanto, não está restrita a elas. Essa nomenclatura leva em consideração o fato de que a LRA ocorre ao longo de um *continuum* e que são necessários esforços para facilitar e otimizar os cuidados aos pacientes, incluindo o estabelecimento do risco de ocorrência da LRA ou a sua detecção o mais precocemente possível (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2009; RICCI, 2014).

Nas últimas décadas, ocorreram relevantes progressos no que se refere ao diagnóstico e prognóstico da LRA, uma síndrome complexa definida pela deterioração da função renal num período de horas ou dias. A LRA é mundialmente reconhecida como um importante problema de saúde pública (SINGBARTL; KELLUM, 2011). Atinge cerca de 7% dos pacientes hospitalizados e sua incidência em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) pode chegar a 67% (JONES; DEVONALD, 2013). Em estudo realizado em uma UTI brasileira, a frequência de LRA foi de 47% (WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012). Além disso, a LRA leva à redução da sobrevivência, aumento da progressão da doença renal e estabelecimento da DRC (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2009; TSAGALIS, 2011).

O desenvolvimento da LRA pode resultar de perfusão renal diminuída, toxicidade por medicamentos, obstrução, inflamação ou edema dos túbulos renais, da redução na capacidade de filtração do glomérulo, entre outros (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2009).

A LRA é especialmente importante quando se trata de pacientes criticamente enfermos, uma vez que esses estão sujeitos a diversos fatores de susceptibilidade e exposição, que fazem com que a incidência dessa condição em UTI seja muito elevada (JONES; DEVONALD, 2013; RICCI, 2014). As condições clínicas, aliadas à complexidade do paciente criticamente enfermo, fazem dele mais susceptível ao desenvolvimento da LRA (PERAZELLA, 2012; JONES; DEVONALD, 2013; RICCI, 2014).

Vale ressaltar, para fins conceituais, que o termo paciente criticamente enfermo se refere àquele paciente que se encontra em risco iminente de morte ou perda de função de órgão/sistema, bem como aquele em frágil condição que requeira cuidado clínico imediato (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

As definições atuais de LRA baseiam seu diagnóstico na redução do débito urinário ou no aumento da creatinina sérica. Hoje a creatinina é utilizada como marcador padrão da LRA e utilizada para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG). No entanto, esse marcador sofre uma série de influências renais e extrarrenais, além de diagnosticar a LRA tardiamente (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2009; BLASCO *et al.*, 2011).

Na última década, diferentes biomarcadores foram identificados como promissores no diagnóstico precoce da LRA, com a possibilidade de serem preditores do risco de desenvolvimento da LRA e do seu prognóstico (CHEN *et al.*, 2012). Esses biomarcadores são componentes intrínsecos da fisiopatologia da LRA e sua adição na avaliação da função renal de pacientes criticamente enfermos poderia ser um instrumento interessante para a melhoria dos resultados clínicos dos mesmos (BELL *et al.*, 2015).

No entanto, apesar dos avanços na área, a utilização desses biomarcadores na prática clínica ainda não é uma realidade, e há necessidade de maiores conhecimentos sobre seu desempenho (CHEN *et al.*, 2012). Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi o de desenvolver uma revisão sistemática da literatura para avaliar e comparar o desempenho de diferentes biomarcadores de diagnóstico precoce da LRA em pacientes internados em UTI.

## 2. JUSTIFICATIVA

A LRA é uma complicação multifatorial, com alta incidência em ambiente hospitalar. Essa incidência é ainda mais alta e substancial quando se relaciona a pacientes criticamente enfermos, pois o quadro clínico instável e delicado contribui com a elevação do risco de ocorrência da LRA e de mortalidade a ela associada (BATISTA; PASSOS, 2012; BEDFORD *et al.*, 2014).

O diagnóstico precoce da LRA é crucial para implementação de intervenções efetivas, que possam reduzir a extensão da lesão e suas consequências. Os biomarcadores usuais – ureia, creatinina e débito urinário – são inespecíficos e pouco sensíveis para a detecção precoce da LRA e o diagnóstico tardio limita as oportunidades terapêuticas (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2009; BLASCO *et al.*, 2011).

Na última década, a evolução no campo dos biomarcadores evidenciou uma série de ferramentas diagnósticas possivelmente mais promissoras que as usuais, dentre os quais se pode citar proteínas de baixo peso molecular, enzimas tubulares e citocinas inflamatórias. Sua capacidade de diagnóstico precoce da LRA – já a partir do risco – gera grande interesse na utilização dos biomarcadores na prática clínica. No entanto, não há consenso sobre o desempenho desses biomarcadores, o que torna necessário maior aprofundamento do tema (KOYNER *et al.*, 2010; CHANG *et al.*, 2015; SCHAUB; PARIKH, 2016).

Agregar evidências científicas e proceder à sua avaliação é um dos passos iniciais para guiar a prática clínica. Nesse sentido, a revisão sistemática da literatura constitui estudo secundário que atinge nível adequado de evidência e contribui para uma avaliação reprodutível e imparcial de estudos primários. Com isso, propicia visão geral e confiável das evidências científicas, além de contribuir para preencher lacunas de conhecimento e fundamentar diretrizes clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; SHAMSEER *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de revisão sistemática sobre a utilização dos biomarcadores no diagnóstico precoce de LRA permitirá estimar o desempenho dos mesmos, generalizar dados e proporcionar avaliação mais consistente, além de solucionar controvérsias e responder questões não abordadas individualmente.

### **3. CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

#### **3.1. Lesão Renal Aguda**

##### *3.1.1. Definição e Classificação*

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação clínica comum, de múltiplas etiologias e fatores de risco, que se caracteriza pela queda abrupta do ritmo de filtração glomerular – em horas ou dias (BEDFORD *et al.*, 2014). A LRA tem fisiopatologia multivariada, que está intimamente relacionada a diferentes mecanismos moleculares (BATISTA; PASSOS, 2012). Essa queda abrupta da função renal causa alterações nos fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base devido à perda na depuração de pequenos solutos e redução da TFG (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010).

A LRA é uma dentre diversas doenças renais, que podem ocorrer concomitantemente ou de forma isolada. Dentre as etiologias dessa doença, pode-se citar doenças renais específicas (necrose tubular aguda - NTA), condições inespecíficas e patologias extrarrenais (azotemia pré-renal) (KDIGO, 2012).

A classificação da LRA de acordo com a fisiopatologia, em pré-renal, renal (ou intrínseca) e pós-renal, é realizada de acordo com um critério lógico e de importância no diagnóstico diferencial (RIELLA, 2003).

A LRA pré-renal representa resposta fisiológica à hipoperfusão, caracterizada pela diminuição do fluxo plasmático renal e ritmo de filtração glomerular, com vistas a preservar a integridade renal (SBN, 2007). O paciente apresenta oligúria, elevação dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina, bem como urina concentrada (RIELLA, 2003). A LRA pré-renal é reversível desde que a hipoperfusão seja corrigida. Em outras palavras, a reversão depende do tratamento do distúrbio primário. Essa etiologia é a responsável por cerca de 58% das LRA em ambiente hospitalar (TSAGALIS, 2011). A utilização de medicamentos diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA's) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) associa-se à instalação ou agravamento da LRA pré-renal, devido à alteração causada na perfusão renal (PERAZELLA, 2012).

A LRA renal (intrínseca) associa-se a alterações funcionais e estruturais nos rins. A

principal causa é a NTA, que pode ser isquêmica ou nefrotóxica. A NTA isquêmica ocorre quando a hipoperfusão renal lesa o parênquima, e a isquemia conduz à necrose. Já a nefrotóxica é provocada por toxinas endógenas ou exógenas que, por diferentes mecanismos levam à LRA. Outras causas também relacionadas à LRA intrínseca são nefrites túbulo-intersticiais, pielo ou glomerulonefrites e necrose cortical (RIELLA, 2003; SBN, 2007).

A LRA pós-renal, por sua vez, é a causa mais comum de LRA na comunidade. É causada pela obstrução do fluxo urinário, que pode se dar por coágulos, traumas, cálculos, tumores, dentre outros (SBN, 2007). A manifestação clínica mais comum é a oligúria, no entanto, também pode cursar com volume urinário normal. A recuperação depende do tratamento do distúrbio subjacente e está inversamente relacionada com a duração da obstrução (RIELLA, 2003; SBN, 2007).

### 3.1.2. Modelo Conceitual

Além da classificação de acordo com a fisiopatologia, um modelo de LRA admitido pelo grupo KDIGO (2012) identifica quatro fases na evolução da LRA. São elas: 1) fase de risco (rim normal com risco de lesão aumentado); 2) fase intermediária de dano renal (lesão funcional); 3) insuficiência renal propriamente dita (redução da TFG e insuficiência renal) e 4) falência renal com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), a qual pode levar à morte dependendo do dano e da persistência deste (KDIGO, 2012; PERES *et al.*, 2013) (Figura 1).

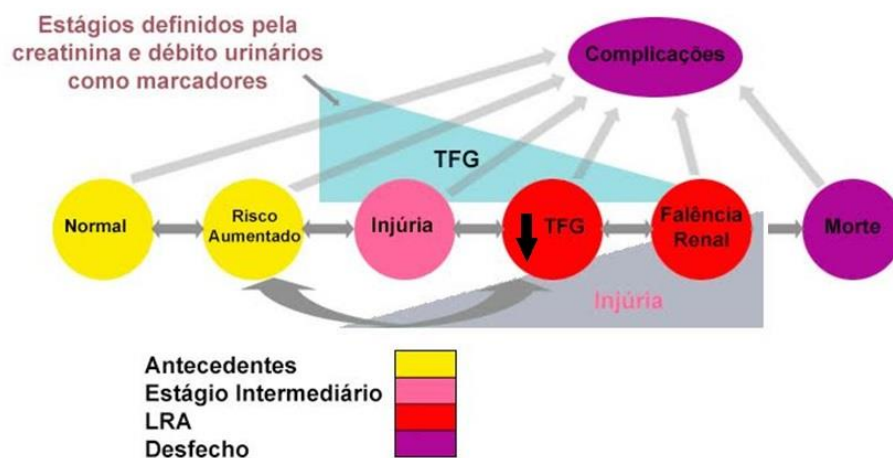


Figura 1 – Modelo conceitual para lesão renal aguda. GFR: Glomerular filtration rate; AKI: Acute kidney injury Adaptado de KDIGO, 2012

Esse modelo conceitual foi adaptado de Murray *et al.* (2008) e encontra-se esquematizado na figura 1. Os círculos vermelhos representam as fases da LRA, enquanto os amarelos representam os antecedentes potenciais e o rosa uma fase intermediária, ainda não definida. Já os círculos roxos representam os desfechos da LRA. O círculo roxo “complicações” se refere a toda e qualquer complicação da LRA, desde esforços de prevenção e tratamento, até complicações em outros órgãos. As setas grossas indicam desenvolvimento (da esquerda para a direita) e recuperação (direita para a esquerda) da LRA, que como indicada na figura, é diagnosticada através de alterações na Cr e na diurese (KDIGO, 2012).

Conforme se pode perceber pelo modelo, quanto mais precoce o diagnóstico da LRA, melhor o prognóstico e mais eficaz a terapêutica, tornando possível a recuperação renal parcial ou completa (PERES, WANDEUR, MATSUO, 2015).

No entanto, historicamente, as diversas alterações da estrutura e função renal, aliadas às suas múltiplas causas e localizações, levaram ao estabelecimento de diferentes consensos por grupos de trabalho, de acordo com critérios distintos. Tal fato acarreta diferenças no diagnóstico e tratamento da LRA de acordo com o consenso seguido. Nesse sentido, uma nomenclatura uniforme e sistemática contribuiria com a melhoria da compreensão e comunicação sobre a LRA, acurácia do diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de pesquisas no tema (KDIGO, 2012).

### 3.1.3. Diagnóstico e estadiamento

As pesquisas sobre a LRA foram dificultadas durante muito tempo, pela ausência de padronização e classificação, chegando a um patamar no qual mais de 35 definições diferentes eram usadas na literatura. Essas variações limitaram durante muito tempo a comparação entre estudos e o estabelecimento de protocolos; e apesar dos esforços são, ainda, um importante obstáculo na tomada de decisões clínicas (SINGBARTL; KELLUM, 2012).

Nas últimas décadas, uma variedade de conferências internacionais foi realizada para estabelecimento de definições, consensos e estadiamento das doenças renais (DRUML; LENZ; LAGGNER, 2015). O primeiro consenso estabelecido para o diagnóstico de LRA foi o critério RIFLE, proposto pelo grupo *Acute Dialysis Quality*

*Initiative* (ADQI) (MEHTA, 2007). O critério RIFLE representa um acrônimo que define três classes de gravidade (*Risk, Injury e Failure*) e duas classes de desfecho (*Loss e End-Stage*). O grau de gravidade é definido mediante alterações na creatinina sérica ou diurese, sendo definido a partir do pior resultado dessas alterações. Já os critérios de desfecho são definidos pela duração da perda da função renal (Figura 2) (SINGBARTL, KELLUM, 2012).

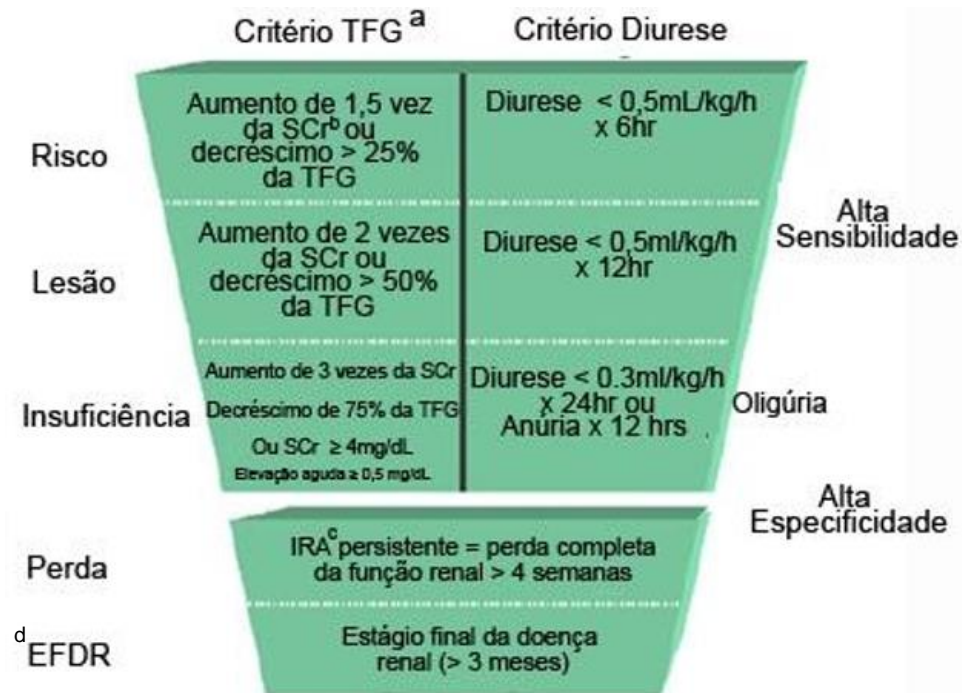


Figura 2 – Critérios de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss e End-Stage*). <sup>a</sup>TFG: Taxa de filtração glomerular; <sup>b</sup>SCr: Creatinina sérica; <sup>c</sup>IRA: Insuficiência Renal Aguda, <sup>d</sup>EFDR: estágio final da doença renal.

Adaptado de BELLOMO et al., 2004.

Com o objetivo de melhorar e ampliar a classificação, o grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs algumas modificações no critério RIFLE, aumentando a sensibilidade do diagnóstico, uma vez que inclui menores alterações na creatinina sérica (SINGBARTL; KELLUM, 2012). A classificação AKIN define a elevação da creatinina como um aumento maior ou igual a 0,3mg/dL e considera, ao invés de níveis de gravidade e desfecho, três fases (1, 2 e 3). Os pacientes em terapia renal substitutiva se enquadram na fase 3 (Figura 3).

	Creatinina sérica	Diurese
Estádio 1	Aumento de 0,3 mg/dL ou aumento de 150-200% do valor basal(1,5 a 2 vezes)	< 0,5 mL/Kg/h por 6 horas
Estádio 2	Aumento > 200-300% do valor basal (>2-3 vezes)	< 0,5 mL/Kg/h por >12 horas
Estádio 3	Aumento > 300% do valor basal (>3 vezes ou Creatinina sérica maior ou igual a 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5mg/dL)	< 0,3 mL/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

Figura 3 – Critérios de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)  
Adaptado de BELLOMO *et al.*, 2004 e SBN, 2007

Apesar de extremamente úteis, ainda existem inconsistências nestes dois critérios. Dessa forma, a última classificação foi proposta pelo grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (LUO *et al.*, 2014). Esse grupo desenvolveu uma orientação, baseada nas duas classificações anteriores, com o objetivo de melhorar a compreensão e comunicação sobre a LRA, além da melhoria na assistência médica e saúde pública prestadas, bem como permitir maiores avanços em pesquisas sobre o tema (KDIGO, 2012, LUO *et al.*, 2014).

Segundo o KDIGO (2012), a LRA é diagnosticada por meio de: 1) aumento da creatinina maior ou igual a 0,3mg/dL em um período de 48 horas; 2) aumento da creatinina maior ou igual a 1,5 vezes o valor basal, em um intervalo de três a sete dias; 3) volume urinário menor que 0,5 mL/kg/h durante seis horas (KDIGO, 2012, LUO *et al.*, 2014).

Um estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico realizado em 30 unidades de terapia intensiva, de 28 hospitais em Beijing, China, avaliou a incidência de LRA de acordo com os critérios de RIFLE, AKIN e KDIGO e comparou a capacidade de predição desses critérios. A LRA foi diagnosticada em 46,9% dos pacientes utilizando o critério de RIFLE – 20,8% risco; 12,4% injúria; 13,8% insuficiência. O critério AKIN diagnosticou 38,4% dos pacientes, sendo 19% classificados na fase 1; 6,6% na fase



2; e 12,8% na fase 3. Já o critério KDIGO foi o mais sensível, diagnosticando 51% dos pacientes – 23,1% fase 1; 11,8% fase 2; e 16% fase 3. Em pacientes diagnosticados com LRA pelo critério KDIGO, mas não pelo RIFLE, a LRA atua como um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar (*Odds ratio* (OR) 4,498; Intervalo de confiança (IC) 3,727-5,429;  $p < 0,001$ ) (LUO *et al.*, 2014).

### **3.2. Lesão renal aguda em pacientes criticamente enfermos**

A LRA é reconhecidamente uma complicação clínica comum em ambiente hospitalar e possui maior frequência em UTI, afetando até dois terços dos pacientes criticamente enfermos (ENDRE, 2014; PERES, 2015). A LRA encontra-se diretamente relacionada com a elevação das taxas de morbimortalidade, tanto no curto quanto no longo prazo, além do aumento nos custos e no tempo de internação hospitalar (BEDFORD *et al.*, 2014; PERES, WANDEUR, MATSUO, 2015).

A incidência da LRA é mundialmente alta, principalmente nas UTI's e, a despeito dos avanços terapêuticos, a mortalidade pode chegar a 47% (NEJAT *et al.*, 2010). Em estudo realizado em unidades chinesas, a incidência de LRA foi de 31,6% (WEN *et al.*, 2013). Já em um estudo conduzido em UTI brasileira, a frequência da LRA foi de 47% (WAHRHAFTIG; CORREIA; SOUZA, 2012).

O risco de desenvolvimento dessa complicação representa a interação de fatores de susceptibilidade (intrínsecos ao paciente) e fatores de exposição (também denominados fatores causais) (SINGBARTL; KELLUM, 2012). Como fatores de susceptibilidade, pode-se citar a idade, sexo feminino, raça negra e algumas comorbidades como diabetes, doença cardíaca, pulmonar ou hepática; além dos fatores genéticos. Já os fatores de exposição, associados à internação em UTI, englobam: condições clínicas e hemodinâmicas, sepse, desidratação, hipovolemia, utilização de medicamentos nefrotóxicos e outros fatores associados a cirurgias e a traumas (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010; SINGBARTL; KELLUM, 2012).

De modo geral, a LRA se desenvolve devido a uma combinação dentre esses diversos fatores. Segundo estudo realizado por DRUML; LENZ e LAGGNER (2015) as cinco causas principais de LRA em pacientes idosos foram: insuficiência cardíaca congestiva, LRA pós-operatória, estados hiperosmolares, sepse e choque

hipovolêmico.

Dentre os fatores de exposição, é importante ressaltar a nefrotoxicidade induzida por fármacos, pois o uso de medicamentos em UTI é extenso e, apesar dos benefícios, estudos mostram que 22,2% dos 100 medicamentos mais utilizados são potencialmente nefrotóxicos (PERAZELLA, 2012).

A toxicidade dos fármacos pode ser reduzida por meio do manejo das doses, o que aumenta a efetividade e minimiza a toxicidade. No entanto, para que este manejo seja possível é necessário conhecer o perfil de risco dos pacientes em relação ao desenvolvimento de LRA e o estadiamento da lesão presente (PERAZELLA, 2012). Nesse sentido, uma avaliação cuidadosa e o conhecimento precoce da função renal devem nortear as decisões clínicas, principalmente no que diz respeito ao ajuste individualizado de doses de medicamentos e à implementação de estratégias terapêuticas (RICCI *et al.*, 2014).

### **3.3. Marcadores de lesão renal aguda**

O diagnóstico precoce da LRA é essencial para estabelecimento do tratamento adequado, recuperação da função renal e prevenção de lesões subjacentes (BLASCO *et al.*, 2011; DOHERN *et al.*, 2015).

Atualmente a avaliação da função renal é realizada por meio da estimativa da TFG, que é definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins em uma determinada unidade de tempo (MACIEL, 2016; SBN, 2007a; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). A TFG reduz progressivamente com o estabelecimento da lesão renal, seja pela redução do número de néfrons ou pela diminuição da TFG em cada néfron e, portanto, se mostra uma importante ferramenta na análise da função renal, com bom perfil de sensibilidade e especificidade, além de ser um indicador do número de néfrons funcionais (URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011; SBN, 2007a; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Ao avaliar a TFG, considera-se padrão ouro a depuração de substâncias exógenas, que são completamente filtradas e não reabsorvidas, secretadas ou metabolizadas pelos túbulos renais (SBN, 2007a). Os marcadores de LRA, para serem

considerados ideais, devem apresentar determinadas características, como: conseguir detectar precocemente a LRA e determinar seus subtipos (pré-renal, pós-renal ou intrínseca), e dar pistas sobre a etiologia (sepse, hipovolemia, nefrotoxicidade), além de monitorar a resposta terapêutica (URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011).

Existem alguns marcadores considerados ideais, que são representados por inulina, iohexol, iotalamato ou o radiofármaco ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA). No entanto, o alto custo e a dificuldade técnica de dosagem sanguínea dessas substâncias inviabilizam a sua utilização na prática clínica. Além disso, elas não são naturalmente encontradas na circulação sanguínea e demandam infusão venosa constante, com coleta de urina por um período determinado de tempo, para realização do estudo de depuração (RIELLA, 2003).

Na prática clínica, a avaliação da TFG é realizada utilizando-se substâncias de produção endógena e que são eliminadas pelos rins, mesmo que não cumpram os requisitos de marcadores ideais (SBN, 2007a). Nesse contexto, o declínio da TFG pode ser avaliado através da mensuração da ureia e creatinina, além do débito urinário, sendo a creatinina o marcador mais utilizado atualmente (CHANG *et al.*, 2015).

A creatinina é um produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina; produzida e liberada constantemente pelos músculos (RIELLA, 2003). Após liberação muscular, a creatinina é excretada exclusivamente pelos rins, sendo livremente filtrada pelos túbulos renais. Sua molécula apresenta boa estabilidade clínica e análise de baixo custo, sendo por isso utilizada como marcador padrão no diagnóstico da LRA (RIELLA, 2003; URBSCHAT; OBERMÜLLER; HAFERKAMP, 2011).

A depuração da creatinina sérica reflete com boa aproximação à estimativa da função glomerular. Essa estimativa pode ser realizada através da determinação da creatinina plasmática e urinária em 24 horas ou mediante a aplicação de fórmulas matemáticas para a determinação aproximada da TFG (KDIGO, 2012).

No entanto, algumas circunstâncias podem elevar a creatinina, acarretando na subestimação da TFG. Refeições hiperproteicas, massa muscular, peso, idade, além da utilização de alguns medicamentos como espironolactona, cimetidina e trimetoprima, podem elevar os níveis plasmáticos de creatinina (CHANG *et al.*, 2015; LEGRAND *et al.*, 2015; RIELLA, 2003).

Além disso, considerando a complexidade do paciente criticamente enfermo e a instabilidade da função renal na LRA; a utilização dos marcadores usuais de LRA – ureia, creatinina ou débito urinário – não se mostra adequada para essa avaliação. Assim sendo, o modo de avaliação da função renal mais utilizado nas UTI's é a aplicação dos scores de gravidade, representados pelos critérios de RIFLE, AKIN e/ou KDIGO.

### 3.4. Novos Biomarcadores de LRA

Reconhecendo as limitações dos marcadores atualmente utilizados, há amplo consenso sobre a necessidade do emprego de novos biomarcadores com maior potencial de sensibilidade e especificidade, que possam detectar mais precocemente a LRA, melhorando as oportunidades terapêuticas e o prognóstico dessa condição (CHANG, 2015). Exemplos dos principais novos biomarcadores que vêm sendo investigados e suas características podem ser visualizados no quadro 1.

Quadro 1 – Características dos principais biomarcadores de lesão renal aguda

Biomarcadores	Classe	Tamanho	Deteção após o dano renal (horas)	Fluido Biológico	Local de atuação
Interleucina 18 (IL-18)	Citocinas Inflamatórias	18kDa	6 a 24	Urina ou plasma	Cascata inflamatória
Cistatina C	Proteínas de baixo peso molecular	13kDa	12 a 24	Urina ou plasma	Glomérulo e túbulo contorcido proximal
N-acetil- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG)	Enzimas tubulares	140kDa	12	Urina	Túbulo contorcido proximal
Gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL)	Biomarcadores induzíveis (genes cuja transcrição / tradução é ativada na lesão tubular)	25kDa	2 a 4	Urina ou plasma	Glomérulo e túbulo contorcido distal
Molécula de lesão renal-1 (KIM-1)		90kDa	12 a 24	Urina ou plasma	Túbulo contorcido proximal

kDa – kilodaltons. Adaptado de: LOMBI *et al.*, 2016; SBN, 2007

Esses biomarcadores são caracterizados como componentes intrínsecos da fisiopatologia da LRA, como mostra a figura 4. São proteínas de baixo peso molecular (PBPM) ou enzimas expressas nas células tubulares renais ou produtos de genes cuja transcrição/tradução é ativada na lesão tubular, nesse caso, denominados marcadores induzíveis, além de citocinas inflamatórias (KOYNER *et al*, 2010; SCHAUB; PARIKH, 2016).

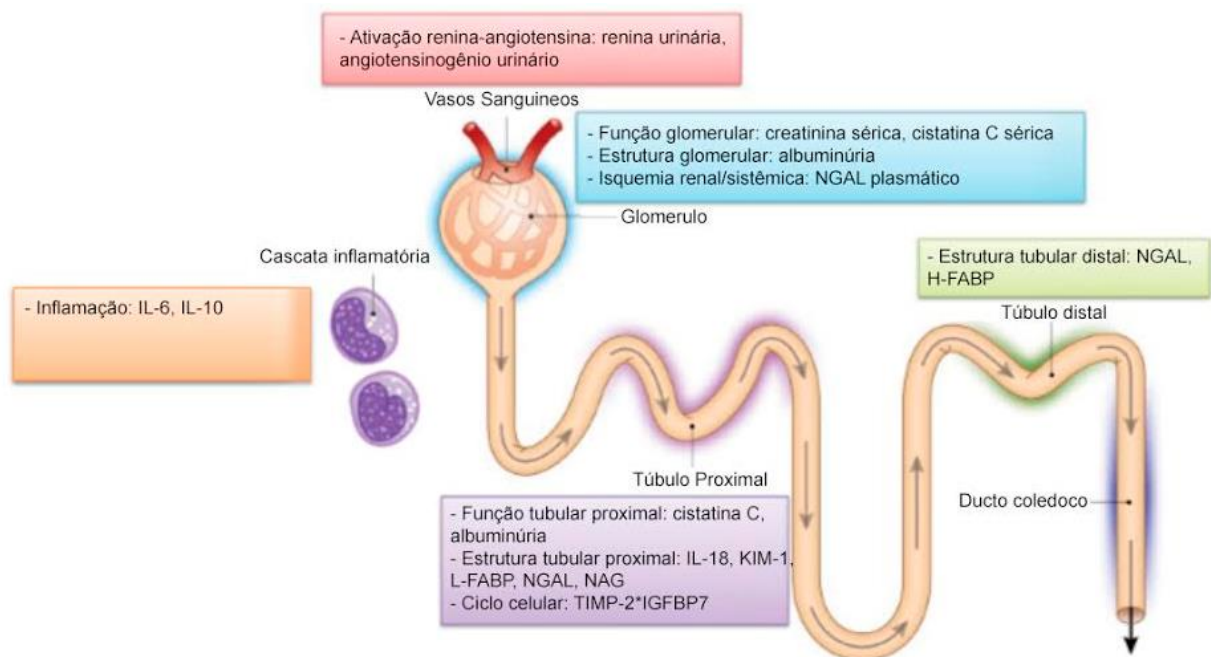


Figura 4 – Fisiologia dos biomarcadores de lesão renal aguda. *Adaptado de SCHAUB; PARIKH, 2016*  
H-FABP, proteína de ligação ao ácido graxo cardíaco; IGFBP-7, proteína de ligação ao fator de crescimento análogo à insulina 7; IL-6, interleucina-6; IL-10, interleucina-10; IL-18, interleucina-18; KIM-1, molécula de injúria renal-1; L-FABP, proteína de ligação ao ácido graxo hepático; NAG, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase; NGAL, neutrofilo gelatinase associada a lipocalina; TIMP-2, inibidor tecidual de metaloproteinase-2.

As PBPM e as enzimas tubulares são livremente filtradas pelo glomérulo e reabsorvidas pelo túbulo proximal. Em condições fisiológicas, são indetectáveis na urina e sua identificação urinária está relacionada à lesão ou sobrecarga tubular. Possuem determinação urinária fácil e rápida, o que pode ser importante fator determinante na sua utilização na prática clínica (LISOWSKA-MYJAK, 2010).

Dentre as principais PBPM pode-se citar: cistatina C,  $\alpha$ 1-microglobulina ( $\alpha$ 1M),  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2M) e proteína de ligação ao retinol. Já as principais representantes das enzimas tubulares são as enzimas lisossomais N-acetil-  $\beta$ -d-glucosaminidase

(NAG). Em relação aos biomarcadores induzíveis, pode-se citar como principais representantes a gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL), netrina-1 e molécula de lesão renal-1 (KIM-1) (LISOWSKA-MYJAK, 2010; SCHAUB; PARIKH, 2016).

A utilização desses biomarcadores tem sido relacionada a diferentes resultados no curto e longo prazo. No curto prazo, observa-se principalmente a redução da mortalidade e da permanência hospitalar. Já os resultados em longo prazo se relacionam à redução da ocorrência de eventos cardiovasculares e desenvolvimento da DRC (SCHAUB; PARIKH, 2016).

Outra vantagem é o fornecimento de informações prognósticas mais refinadas, detectando LRA subclínica, que é representada pela elevação dos biomarcadores sem perda concomitante da função renal. A partir dessa nova possibilidade diagnóstica da LRA, o grupo KDIGO (2012) lançou novas recomendações sobre incorporação desses biomarcadores na prática clínica, juntamente com a creatinina e TFG, conforme figura 5 (KDIGO, 2012; LOMBI *et al.*, 2016; SCHAUB; PARIKH, 2016).

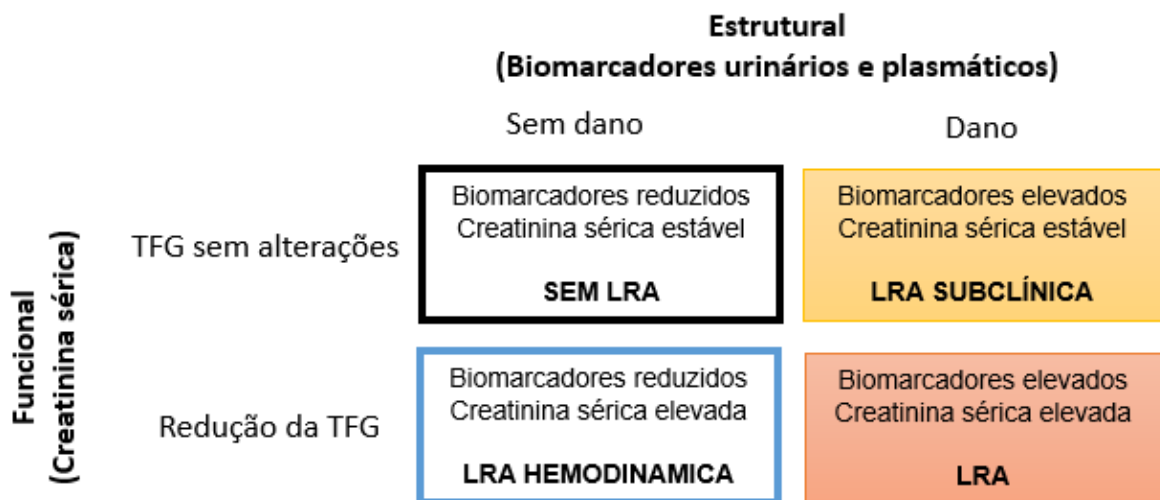


Figura 5 – Utilização dos biomarcadores na classificação da lesão renal aguda – estrutural x funcional. LRA, Lesão renal aguda. TFG, Taxa de filtração glomerular. *Adaptado de SCHAUB; PARIKH, 2016.*

Na última década, diferentes estudos foram realizados no sentido de avaliar a efetividade e aplicação prática de diferentes biomarcadores no diagnóstico precoce

da LRA. Apesar disso, resultados relativos à avaliação de desempenho ainda são incipientes e há grandes desafios técnicos no que diz respeito ao desenvolvimento, padronização e validação de sua utilização laboratorial (LOMBI *et al.*, 2016).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Avaliar as evidências científicas sobre o desempenho dos biomarcadores no diagnóstico precoce da LRA.



## 5. METODOLOGIA

Uma revisão sistemática da literatura foi desenvolvida conforme as diretrizes metodológicas para desenvolvimento de revisões sistemáticas, PRISMA (SHAMSEER *et al.*, 2015). O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sob o número CRD42016037325 (anexo A).

Foram incluídos estudos experimentais, observacionais e estudos de acurácia, publicados nos últimos 10 anos (2006 a 2016), que avaliaram o desempenho de biomarcadores de diagnóstico precoce da LRA; nos idiomas inglês, português e espanhol. A população incluída foi de pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, internados em UTI, nos quais houve investigação diagnóstica de LRA. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se apresentados no quadro 2. Os artigos em duplicata foram removidos com a utilização do software EndNote 17.2.

Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos experimentais em humanos e observacionais	Artigos em duplicata
Estudos realizados entre 2006 e 2016	Resumos publicados em anais de congressos
Utilização de biomarcadores de diagnóstico precoce de lesão renal aguda*	Estudos envolvendo atletas profissionais, gestantes e nutrízes
Artigos nos idiomas inglês, português e espanhol	Estudos experimentais em animais
Pacientes com 18 anos de idade ou mais	Estudos direcionados a perfis específicos de pacientes (ex., pós-operatório de cirurgia cardíaca)
Pacientes admitidos em UTI	Estudos não focados em pacientes criticamente enfermos
Diagnóstico de LRA baseado nos critérios de AKIN ou KDIGO	Diagnóstico de LRA não foi considerado como desfecho primário

cistatina C, chitinase-3-like proteína-1 (UCHL3L1) gelatinase neutrofílica associada à lipocalina (NGAL / LCN2 proteína), interleucina-18 (IL-18), n-acetil-β-d-glicosaminidase (NAG), molécula de lesão renal 1 (kidney injury molecule-1 – KIM-1) e proteína induzida por interferon gama-10 (IP-10 / CXCL-10).

Abreviaturas: AKIN, *Acute Kidney Injury Network*; KDIGO, *Kidney Disease Improve Global Outcomes*; UTI, Unidade de terapia intensiva.

Os desfechos incluíram diagnóstico clínico ou laboratorial de LRA, utilizando biomarcadores de diagnóstico precoce, que estão listados no quadro 3.

Quadro 3 – Biomarcadores incluídos na busca eletrônica e siglas utilizadas

<b>Marcadores incluídos na busca eletrônica</b>	<b>Sigla(s) utilizadas(s)</b>
<i>Chitinase 3-like protein 1</i>	UCHI3L1
Cistatina C	-
Imunoglobulina de células T	TIM-1; HAVCR1
Interferon gama proteína indutível	IP-10; CXCL 10
Interleucina 18	IL-18
Molécula de injúria renal 1	KIM-1
Neutrófilo gelatinase associada a lipocalina	NGAL; LCN2

A utilização nominal desses biomarcadores na estratégia final de pesquisa se baseou em busca prévia por estudos com o mesmo tema, a partir da qual foram identificados e selecionados os biomarcadores mais pesquisados e citados nas palavras-chave. No que se refere ao diagnóstico da LRA, foram selecionados estudos que utilizaram os critérios diagnósticos AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)<sup>15</sup> e/ou KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)<sup>2</sup>, cujos parâmetros são descritos no quadro 4.

Quadro 4 – Definição e classificação de lesão renal aguda segundo os critérios de AKIN e KDIGO

Definição e classificação de LRA segundo os critérios de AKIN			Definição e classificação de LRA segundo os critérios de KDIGO		
Estádios	Creatinina sérica	Diurese	Estádios	Creatinina sérica	Diurese
1	Aumento de 0,3mg/dL em até 48horas <b>OU</b> aumento de 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes) em até 48horas	<0,5 mL/Kg/h por 6horas	1	Aumento 1,5-1,9 vezes o valor basal em até 7 dias <b>OU</b> aumento >0,3mg/dL (> 26,5mcmol/L) em até 48horas	<0,5mL/Kg/h por 6horas
2	Aumento >200-300% do valor basal (>2- 3 vezes)	<0,5 mL/Kg/h por >12 horas	2	Aumento 2,0-2,9 vezes o valor basal	<0,5mL/Kg/h por >12horas
3	Aumento >300% do valor basal (>3 vezes ou Cr sérica $\geq$ 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5mg/dl)	<0,3mL/Kg/h por 24horas ou anúria por 12horas	3	Aumento 3 vezes o valor basal <b>OU</b> aumento >4mg/dL (>353,6mcmol /L) <b>OU</b> início de terapia renal de substituição <b>OU</b> em pacientes <18 anos, redução na TFG <35mL/min/1,73m <sup>2</sup>	<0,3mL/Kg/h >24h <b>OU</b> anúria >12horas

LRA - lesão renal aguda; AKIN - Acute Kidney Injury Network; Cr - creatinina sérica; KDIGO, Kidney Disease Improve Global Outcomes. *Adaptado de Mehta, 2007 e KDIGO, 2013*

## **5.1. Métodos de Pesquisa para identificação dos estudos**

### *5.1.1. Buscas eletrônicas*

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Lilacs (via BVS), CINAHL, COCHRANE e EMBASE. A estratégia de pesquisa combinou termos livres e termos de indexação (apêndice C).

### *5.1.2. Outros recursos*

Foi realizada busca manual nas listas de referências citadas pelos estudos incluídos a fim de identificar e incluir estudos adicionais não identificados na busca eletrônica. Além disso, foi realizada busca na literatura cinzenta, por meio da biblioteca de teses e dissertações do portal CAPES para identificação de estudos elegíveis, não recuperados nas bases de dados utilizadas.

## **5.2. Coleta e análise de dados**

### *5.2.1. Seleção dos estudos*

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Primeiramente, os estudos foram selecionados pela leitura dos títulos e resumos (etapa 1). A segunda etapa ou etapa de análise textual foi realizada por último, conforme os critérios de inclusão/exclusão. Todas as etapas foram realizadas independentemente por dois revisores. Após confrontar os resultados, os casos de divergência foram resolvidos por análise de um terceiro revisor.

### *5.2.2. Extração de dados e tabulação dos resultados*

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos e documentados de forma independente por dois revisores. Os casos de divergência foram resolvidos através da análise por um terceiro revisor, também de forma independente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; SHAMSEER *et al.*, 2015).

Dados extraídos:

- 1) Características da publicação: título, periódico, autor, ano, país, tipo de publicação e conflito de interesse
- 2) Participantes do estudo: número de participantes do estudo e suas características sociodemográficas (idade e sexo)

- 3) Determinação de LRA: critério diagnóstico utilizado (AKIN ou KDIGO), biomarcadores utilizados e resultado encontrado (sensibilidade, especificidade, curva ROC), além do tempo para detecção da LRA

### 5.2.3. Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica do estudo diagnóstico foi avaliada pela escala QUADAS-2 (WHITING *et al.*, 2011). Já os estudos de coorte e caso controle foram avaliados por meio da Escala Newcastle-Ottawa (WELLS *et al.*, s.d.).

Essas escalas se baseiam na classificação/avaliação da metodologia e relato adequado dos estudos, no que se refere à seleção, comparabilidade, exposição, desfecho, entre outros quesitos. Isso propicia uma análise crítica da validade dos estudos e de sua aplicação. As escalas utilizadas na revisão sistemática encontram-se nos anexos B (Newcastle para estudos de coorte), C (Newcastle para estudos de caso controle) e D (QUADAS-2).

## 5.3. Síntese de dados

Os dados encontrados foram sintetizados de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes, biomarcador utilizado no diagnóstico da LRA e critério diagnóstico para LRA. Foram identificados os pontos convergentes e divergentes dos resultados referentes ao desempenho dos biomarcadores para diagnóstico da LRA.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Seleção dos estudos**

O processo de busca resultou na identificação de 2.003 estudos. Após exclusão das duplicatas, foram obtidos 1.387 artigos para as análises iniciais. O fluxograma do processo de seleção dos artigos encontra-se apresentado na figura 6.

A primeira seleção foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos. Nessa primeira etapa, 74 foram selecionados para leitura do texto completo. Já na segunda e última etapa, foi realizada análise textual, tendo sido selecionados e incluídos na revisão sistemática 8 estudos. Na análise textual, os principais motivos de exclusão foram: 1) tipo de estudo – editoriais, resumos publicados em anais de congressos, e 2) tipo de população – estudos envolvendo perfis específicos de pacientes, como pós-operatório de cirurgia cardíaca e pacientes transplantados.

As referências citadas pelos estudos selecionados foram analisadas para possível inclusão de estudos adicionais. Além disso, foi realizada uma busca manual na biblioteca de dissertações e teses do portal CAPES. No entanto, após essa busca manual e na literatura cinzenta, não foram encontrados estudos adicionais que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade do presente estudo.

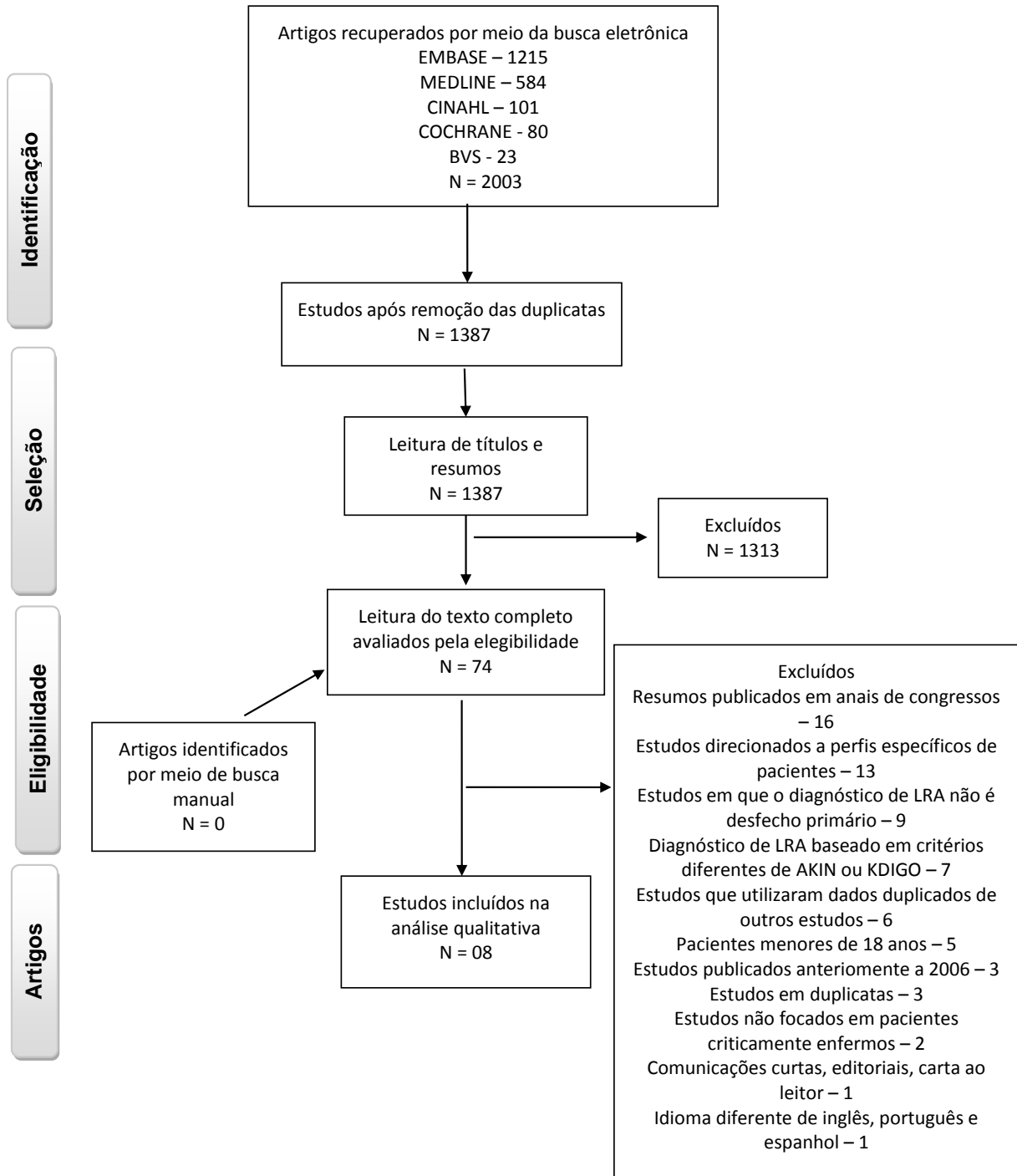


Figura 6 – Fluxograma do processo de seleção



## 6.2. Características dos estudos

Dos oito estudos selecionados, seis eram estudos de coorte, um caso controle e um estudo diagnóstico. Esses estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (n=2), Japão (n=2), Suécia (n=2), Espanha (n=1) e México (n=1), publicados entre os anos de 2011 e 2016.

Dois estudos – Marti-Macia *et al.* (2013) e Siew *et al.* (2013) – fazem parte de outros estudos maiores, COFRADE e *Validation of biomarkers for Acute Lung Injury Diagnosis* (VALID), respectivamente.

Entre os oito estudos selecionados, em quatro (BELL *et al.*, 2015; BOUCHARD, *et al.*, 2015; MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014; SIEW *et al.*, 2013) os autores declararam algum conflito de interesse, sendo que dois deles (BELL *et al.*, 2015; BOUCHARD, *et al.*, 2015) foram financiados por empresas farmacêuticas.

O critério diagnóstico mais utilizado nos estudos foi o AKIN (62,5%). O tamanho da amostra variou entre 25 e 372 pacientes e o tempo de estudo foi de três a seis meses; apenas Siew *et al.* (2013) não menciona o período de estudo.

De modo geral a idade média e a porcentagem de homens foram maiores no grupo de pacientes que desenvolveu LRA. O motivo de internação foi tanto clínico quanto cirúrgico em todos os estudos e as principais comorbidades relatadas foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tumores e sepse. A escala APACHE II foi maior no grupo de pacientes que desenvolveu LRA, indicando o maior perfil de gravidade desses pacientes. As características gerais dos estudos encontram-se apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados

Autor, ano de publicação do estudo	País de realização do estudo	Delimitação	Número de pacientes	Motivo da internação	Comorbidades	Biomarcadores	Fluido biológico (amostra) utilizado	Critério de LRA utilizado	Tamanho da amostra		Idade média		% homens		APACHE II	
									Sem LRA	Com LRA	Sem LRA	Com LRA	Sem LRA	Com LRA	Sem LRA	Com LRA
Yamashita <i>et al.</i> , 2014	Japão	Coorte	98	Clínico e cirúrgico	Sepse, HAS, DM	TIMP-2 e NAG NGAL, IL-6 e EPO	Urina Plasma	KDIGO	56	42	63	69	61,1	81	14,5	27
Morales-Buenrostro <i>et al.</i> , 2014	México	Estudo de acurácia	37	Clínico e cirúrgico	DM, tumores, HAS, obesidade, LE-SAF	HSP-72, KIM-1, NGAL, IL-18	Urina	AKIN	20	17	49,2	54,5	40	70,6	SI	SI
Matsui <i>et al.</i> , 2011	Japão	Coorte	25	Clínico e cirúrgico	HAS, DM	L-FABP, PCX, Albumina, NAG	Urina	AKIN	11	14	64	80	54,5	64,9	SI	SI
Martensson <i>et al.</i> , 2016	Suécia	Coorte	93	Clínico e cirúrgico	Doença cardiovascular, tumores, DM, Doenças respiratórias	Endostatina	Plasma	KDIGO	72	21	50	66	69	76	15	19
Bouchard <i>et al.</i> , 2015	Estados Unidos da América	Coorte	80	Clínico e cirúrgico	HAS, DM, ICC	Trombomodulina solúvel, proteína C	Plasma	AKIN	24	56	52,2	60,2	58	41,7	13*	38*
Bell <i>et al.</i> , 2015	Suécia	Coorte	94	Clínico e cirúrgico	Doença cardiovascular, tumores, DM	[TIMP2]; [IGFBP7], NGAL, cistatina C	Urina	KDIGO	75	19	50	66	67	84	15	19
Marti-Macia <i>et al.</i> , 2013	Espanha	Coorte	63	Clínico e cirúrgico	SI	NGAL	Urina	AKIN	46	17	59,2	56,4	41,4	76,5	SI	SI
Siew <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos da América	Caso controle	372	Clínico e cirúrgico	DM, sepse	NGAL, L-FABP, cistatina C	Urina	AKIN	245	127	51	49	64	69	22	24

HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DM – Diabetes *mellitus*; LE-SAF – Lúpus eritematoso com síndrome antifosfolípideo; ICC – Insuficiência cardíaca crônica;

TIMP-2 – inibidor tecidual de metaloproteinase-2; NAG - n-acetil-β-d-glucosaminidase; NGAL – neutrófilo-gelatinase associada à lipocalina; IL-6 – interleucina-6; EPO – eritropoietina; HSP-72 - proteína de choque térmico-72; KIM-1 – molécula de lesão renal-1; IL-18 – interleucina-18; L-FABP - proteína de ligação a ácidos graxos tipo L; PCX – podocalyxin; IGFBP7 - proteína 7 de fator de crescimento e ligação de insulina

SI – sem informação

\*A escala utilizada foi APACHE III

O método de análise mais utilizado foi o ELISA, em 69,5% dos testes. A TFG foi calculada por meio da fórmula MDRD em seis dos oito estudos. Marti-Macia *et al.* (2013) e Morales-Buenrostro *et al.* (2014) não mencionaram a fórmula por meio da qual foi calculada a TFG. Ainda com relação ao cálculo da TFG, apenas metade dos estudos afirmaram que os pacientes não tinham LRA no momento da inclusão (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014; MARTENSSON *et al.*, 2016; BELL *et al.*, 2015; SIEW *et al.*, 2013).

### **6.3. Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada com base nas informações constantes nos mesmos. Em casos de informações presentes e de acordo com o quesito da escala, a pontuação atribuída foi 1. Informações ausentes ou presentes de forma que negue ou contrarie o quesito da escala, a pontuação atribuída foi 0.

Três estudos de coorte (BELL *et al.*, 2015; BOUCHARD *et al.*, 2015; MATSUI *et al.*, 2011) apresentaram boa qualidade metodológica (pontuação igual ou maior a 6 na escala de Newcastle-Ottawa). O estudo de caso controle (SIEW *et al.*, 2013) apresentou boa qualidade metodológica, com pontuação igual a 7. Já o estudo diagnóstico (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014) apresentou baixo risco de viés na avaliação pela escala QUADAS-2. A tabela 2 mostra a avaliação da qualidade dos estudos de coorte e caso controle por meio da escala de Newcastle-Ottawa. Já o quadro 5 mostra a avaliação do estudo diagnóstico por meio da escala de QUADAS-2.



Quadro 5 – Escala de QUADAS-2 para avaliação de estudos diagnósticos

Domínio	Tópico	Questões sinalizadoras	Classificação (Morales-Buenrostro <i>et al.</i> , 2014)
Seleção de pacientes	Risco de viés	Poderia a seleção dos pacientes ter introduzido viés?  Foi uma amostra consecutiva ou aleatória? Um projeto de caso-controle foi evitado? O estudo evitou exclusões inadequadas?	Baixo risco de viés
	Aplicabilidade	Os pacientes incluídos podem não responder à questão revisão?	Baixo risco de viés
Teste índice	Risco de viés	A condução ou interpretação do teste índice podem ter introduzido viés?  Os resultados do teste do índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência? Se um limite foi usado, foi pré-especificado?	Risco de viés indeterminado
	Aplicabilidade	O desempenho ou a interpretação do teste índice diferem da questão revisão?	Baixo risco de viés
Teste de referência	Risco de viés	A condução ou interpretação do teste de referência podem ter introduzido viés?  O padrão de referência provavelmente classifica corretamente a condição do alvo? Os resultados padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de índice?	Risco de viés indeterminado
	Aplicabilidade	A condição de interesse de acordo com o teste de referência pode não responder a questão revisão?	Risco de viés indeterminado
Fluxo e sincronismo	Risco de viés	Pode ter o fluxo de pacientes introduzido viés?  Existe um intervalo apropriado entre testes de índice e padrão de referência? Todos os pacientes receberam um padrão de referência? Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?  Todos os pacientes foram incluídos na análise?	Alto risco de viés

#### 6.4. Desempenho dos biomarcadores investigados

Os oito estudos realizaram um total de 23 análises, com 16 biomarcadores diferentes. Entre eles, os mais investigados foram: neutrófilo-gelatinase associada à lipocalina (NGAL – 21,7%), proteína de ligação a ácidos graxos tipo L (L-FABP – 8,7%), N-acetil-β-d-glucosaminidase (NAG – 8,7%) e cistatina C (8,7%). A amostra (fluido biológico) mais utilizada foi a urina, em 73,9% dos testes. Os biomarcadores investigados em cada estudo e a respectiva amostra utilizada encontram-se apresentados na tabela 1.

Para avaliação do desempenho dos biomarcadores, além da sensibilidade e especificidade, utilizou-se a área sob a curva de características padrão do receptor - AUC-ROC, do inglês *area under the curve - receiver operating characteristic*. A AUC-ROC é uma técnica gráfica utilizada para comparar a precisão geral dos testes de sensibilidade e especificidade. Varia de 0,5 a 1,0 sendo maior quanto mais alta a precisão do teste (HULLEY *et al.*, 2007).

Apenas 4 estudos (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014; MATSUI *et al.*, 2011; MARTENSSON *et al.*, 2016; MARTI-MACIA *et al.*, 2013) apresentaram dados de sensibilidade (s) e especificidade (e), que se encontram apresentados na tabela 4. Os biomarcadores que apresentaram melhor perfil de sensibilidade e especificidade foram HSP-72 (s=100%; e=90%, AUC-ROC=0,98 e p=0,045) e IL-18 (s=92%; e=100%, com AUC-ROC=0,92 e p<0.001). Já os biomarcadores com baixo perfil de sensibilidade e especificidade foram albumina (s=71%; e=27%, com AUC-ROC=0,7 e p=0,03), NAG (s=50%; e=73%, com AUC-ROC=0,63 e p=0,006) e podocalyxin (PCX; s=29%; e=91%, com AUC-ROC=0,42 e p=0,00002).

Tabela 3 – Valores de sensibilidade e especificidade dos estudos individuais

Referência	Biomarcador	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Morales-Buenrostro <i>et al.</i> , 2014	HSP-72	100	90	83,3	100
	KIM-1	83	95	SI	SI
	NGAL	83	95	SI	SI
	IL-18	92	100	SI	SI
Matsui <i>et al.</i> , 2011	L-FABP	86	100	100	85
	PCX	29	91	80	50
	Albumina	71	27	77	67
	NAG	50	73	70	53
Marti-Macia <i>et al.</i> , 2013	NGAL	69	75,7	53	86,2
Martensson <i>et al.</i> , 2016	Endostatina	71	65	SI	SI

\* SI – sem informação. HSP-72 - proteína de choque térmico-72; KIM-1 – molécula de lesão renal-1; NGAL – neutrófilo-gelatinase associada à lipocalina; IL-18 – interleucina-18; L-FABP - proteína de ligação a ácidos graxos tipo L; PCX – podocalyxin; NAG - N-acetil-β-d-glucosaminidase.

Entre os estudos que apresentaram apenas os resultados de AUC-ROC, os biomarcadores que apresentaram melhor desempenho foram NGAL (AUC-ROC=0,84) e NAG (AUC-ROC=0,84) (Yamashita *et al.*, 2014). Já os com pior desempenho foram [TIMP2]-[IGFBP7] (AUC-ROC=0,40) e cistatina C (AUC-ROC=0,43) (Bell *et al.*, 2015).

No geral, os estudos são favoráveis ao desempenho e utilização dos biomarcadores para o diagnóstico precoce de LRA. Dos oito estudos selecionados, apenas Bell *et al.* (2015) e Marti-Macia *et al.* (2013) mostraram resultados desfavoráveis à utilização de algum biomarcador.

## 7. Discussão

A busca eletrônica envolveu estudos publicados nos últimos 10 anos (2006 a 2016); no entanto, os artigos elegíveis foram publicados a partir de 2011. Isso demonstra o quão recente é a investigação de biomarcadores de LRA para uso na prática clínica e a necessidade de maiores evidências científicas sobre o tema.

O conflito de interesse na maioria das vezes gera uma preocupação com a possibilidade de tendenciosidade na interpretação dos resultados. Entretanto a análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos aponta, no geral, boa qualidade e baixo risco de viés. Apenas três estudos não apresentaram qualidade metodológica satisfatória (MARTENSSON *et al.*, 2016; YAMASHITA *et al.*, 2014; MARTI-MACIA *et al.*, 2013), mas ainda assim foram mantidos na revisão sistemática devido ao baixo número de estudos selecionados.

A grande variabilidade no tamanho da amostra (25 a 372 pacientes) não influenciou nas características demográficas dos pacientes, que foram semelhantes entre os estudos em relação ao sexo, motivo de internação e comorbidades. O critério diagnóstico AKIN, o cálculo de TFG por meio da fórmula MDRD e o método de análise dos biomarcadores (ELISA) também prevaleceram na maioria dos estudos, o que facilita a comparabilidade entre eles.

De todos os biomarcadores investigados, o HSP-72 foi o que se mostrou mais promissor, com melhor perfil de sensibilidade e especificidade ( $s=100\%$ ;  $e=90\%$ , com  $AUC-ROC=0,98$  e  $p=0,045$ ). No entanto, foi analisado em apenas um estudo (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014). O HSP-72 detectou efetivamente a LRA, sofrendo elevação três dias antes de qualquer alteração na creatinina (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014), resultado que não foi observado em nenhum outro estudo ou biomarcador. No entanto, apesar de não citar dados concretos, Morales-Buenrostro *et al.* (2014) citam que a capacidade diagnóstica da LRA pelo HSP-72 urinário variou conforme a etiologia (nefropatia induzida por contraste ou LRA pós-cirúrgica), sugerindo que o biomarcador sofre influências das comorbidades e, por isso, maiores investigações são necessárias para avaliar sua aplicabilidade.

O segundo biomarcador com melhor perfil de sensibilidade e especificidade foi a IL-18 ( $s=92\%$ ;  $e=100\%$ , com  $AUC-ROC=0,92$  e  $p<0.001$ ), que detectou a LRA dois dias



antes de alterações na creatinina (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014). A IL-6 também mostrou bom desempenho (AUC-ROC=0.72; IC=0.61-0.81) (YAMASHITA *et al.*, 2014). O fato das interleucinas estarem envolvidas no processo de inflamação, pode ser o fator explicativo para a elevação de ambas também na LRA séptica. Uma avaliação criteriosa é importante uma vez que a sepse é uma das condições mais importantes e que mais afeta o prognóstico de pacientes criticamente enfermos (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014; YAMASHITA *et al.*, 2014).

Já o biomarcador mais investigado entre os estudos – NGAL – teve resultados controversos. Yamashita *et al.* (2014) sugere que além do bom desempenho no diagnóstico da LRA (AUC-ROC=0,84), NGAL também é bom preditor de mortalidade. Além disso, o diagnóstico da LRA se mostra melhor em pacientes com sepse (AUC-ROC=0,90). Em Siew *et al.* (2015), a NGAL não discriminou de forma confiável pacientes que desenvolveram ou não a LRA (AUC-ROC=0,58), mas foi associada ao desenvolvimento de LRA por meio de regressão multivariada e à necessidade de diálise. Já os estudos de Bell *et al.* (2015) e Marti-Macia *et al.* (2013) mostraram modesta utilidade do biomarcador, mas questionaram sua utilização devido a uma série de influências que o mesmo pode sofrer, como sepse, comorbidades, gênero e massa muscular.

A explicação para essa influência pode estar no fato de que, durante a inflamação e sepse (duas possíveis etiologias da LRA), diferentes formas da NGAL são lançadas por neutrófilos e células epiteliais. A falta de um teste que quantifique especificamente a forma renal da NGAL poderia causar as alterações observadas e, portanto, limitar seu uso (BELL *et al.*, 2015).

O estudo de Martensson *et al.* (2016) foi o primeiro a investigar o papel da endostatina plasmática como preditor de LRA em pacientes criticamente enfermos, encontrando melhor desempenho da endostatina plasmática (AUC-ROC=0,726; IC =0.603–0.848;  $p<0,01$ ) do que NGAL (AUC-ROC=0,577; IC=0.430-0.723;  $p=0,22$ ) para detecção precoce da LRA. Nesse estudo, os níveis elevados de endostatina plasmática precederam a LRA, permanecendo elevados até o estabelecimento do diagnóstico por meio do aumento subsequente da creatinina. Com relação aos pacientes sépticos e não sépticos, não houve diferença significativa no aumento da endostatina, sugerindo que esse biomarcador não sofre influências da sepse como

[TIMP-2].[IGFBP7], NGAL e cistatina C, demonstrado por Bell *et al.* (2015) e Marti-Macia *et al.* (2013).

O TIMP-2 urinário foi capaz diagnosticar a LRA e prever mortalidade melhor que a creatinina sérica (YAMASHITA *et al.*, 2014). Esse biomarcador possui papel fundamental na regulação do ciclo celular, estando associado à parada do ciclo celular na fase G1, na patogênese da LRA (BELL *et al.*, 2015; YAMASHITA *et al.*, 2014). No estudo de Yamashita *et al.* (2014), o TIMP-2 se elevou na LRA (AUC=0,75; IC=0,63-0,84), especialmente nas graves (AUC-ROC=0,81; IC=0,66-0,90) e não sofreu influência significativa da sepse.

A literatura sugere que o TIMP-2, associado ao IGFBP7 demonstra desempenho maior do que quando utilizado de forma isolada (MARTI-MACIA *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2014). No entanto, os resultados de Bell *et al.* (2015) mostraram que [TIMP-2].[IGFBP7], não prediz LRA dentro de 12 a 48 horas e seus valores foram significativamente alterados por comorbidades, mesmo na ausência de LRA (AUC-ROC=0,40; IC=0.24–0.57). Ainda de acordo com Bell *et al.* (2015), o [TIMP-2].[IGFBP7] foi independentemente associado ao diabetes *mellitus* (coeficiente de regressão linear=4,51; desvio padrão=1,96; p=0,02).

O biomarcador KIM-1 (AUC-ROC=0,91; s=83%; e=95%) foi um dos que também apresentou bom desempenho no diagnóstico da LRA, com elevação dois dias antes da alteração de creatinina (MORALES-BUENROSTRO *et al.*, 2014).

O estudo de Matsui *et al.* (2011) investigou o desempenho da L-FABP, PCX, albumina e NAG. O L-FABP urinário é um biomarcador que sugere lesão nos túbulos proximais uma vez que atua como antioxidante celular combatendo lipídios reativos gerados durante lesões hipóxicas; já o PCX sugere lesão podocitária (MATSUI *et al.*, 2011; SIEW *et al.*, 2013). O L-FABP detectou LRA elevando-se antes da creatinina sérica. Já a elevação da PCX ocorreu no momento em que os níveis de creatinina já estavam reduzindo, o que pode sugerir que a lesão podocitária tenha ocorrido no momento da recuperação renal (MATSUI *et al.*, 2011). Já a albumina e NAG não demonstraram desempenho satisfatório, pois embora tenham se elevado na LRA, com baixas sensibilidades e especificidades, a elevação ocorreu após o aumento da creatinina (MATSUI *et al.*, 2011).

O estudo de Siew *et al.* (2013) demonstrou associação entre L-FABP e o desenvolvimento da LRA, mas não sugere bom desempenho para o L-FABP (AUC-ROC=0,59; IC=0,52-0,65) como Matsui *et al.*, 2011. A combinação entre NGAL urinário e L-FABP urinário também não melhorou o desempenho dos biomarcadores no diagnóstico da LRA ou predição de risco; sugerindo que ambos são indicadores do mesmo mecanismo de lesão.

Bouchard *et al.* (2015) investigaram biomarcadores pouco comuns como trombomodulina sérica (TMs) e proteína C (PC). A TMs foi capaz de prever a LRA na população criticamente enferma 48 horas antes da creatinina. Nesse estudo, a predição diagnóstica da TMs foi melhor do que de alguns biomarcadores mais comumente investigados, como NGAL, cistatina C, KIM-1 ou L-FABP. Os níveis de PC, por sua vez, permaneceram baixos até 24 horas antes do diagnóstico da LRA pela creatinina sérica, período após o qual aumentaram substancialmente. A PC foi preditora independente da LRA, mortalidade e recuperação renal (BOUCHARD *et al.*, 2015).

Por último, a cistatina C, um biomarcador bastante estudado e difundido não mostrou bom desempenho nos estudos selecionados (SIEW *et al.*, 2013; BELL *et al.*, 2015; MARTENSSON *et al.*, 2016). A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular, produzida por todas as células nucleadas e é livremente filtrada no glomérulo e metabolizada nos túbulos proximais. A lesão tubular dificulta seu metabolismo e aumenta os níveis urinários da cistatina C, o que pode explicar sua utilidade na detecção da LRA (SIEW *et al.*, 2013).

Em Bell *et al.* (2015), a cistatina C não foi um preditor de LRA dentro 12 a 48 horas e foi significativamente alterada por comorbidades, mesmo na ausência da LRA. Em Siew *et al.* (2013) também não foi observada diferenças na cistatina C entre pacientes com e sem LRA, sendo seu desempenho diagnóstico insuficiente. Já em Martensson *et al.* (2016), houve um desempenho aceitável (AUC-ROC=0,674; IC=0.535-0.812; p=0,01), porém inferior a NGAL e endostatina.

Os biomarcadores se mostraram ferramentas importantes para orientar o diagnóstico e a implementação de estratégias clínicas para prevenir e tratar a LRA, favorecendo a recuperação renal (BELL *et al.*, 2015). No entanto, a despeito da complexidade da

etiologia da LRA (sepse, inflamação, isquemia, nefrotoxicidade, entre outras) é improvável que um único biomarcador reflita todas as vias e não sofra influências externas (SIEW *et al.*, 2013; BELL *et al.*, 2015). Nesse sentido há a proposta da utilização de um kit que integre diferentes biomarcadores para facilitar o diagnóstico precoce e diferencial da LRA, principalmente no que se refere aos pacientes criticamente enfermos que são muito heterogêneos quanto aos fatores de susceptibilidade e exposição (SIEW *et al.*, 2013; BELL *et al.*, 2015; BOUCHARD *et al.*, 2015).

A heterogeneidade dos pacientes criticamente enfermos, tanto estatística (referente aos resultados) quanto clínica (referente às condições clínicas), aliada aos métodos de mensuração dos biomarcadores e amostras utilizadas podem ser limitações da revisão sistemática. No entanto, a inclusão de pacientes em diferentes contextos clínicos é importante para assegurar a validade dos resultados gerados, uma vez que a heterogeneidade clínica é característica comum dos pacientes criticamente enfermos. A ausência de resultados em alguns estudos e o viés de idioma (foram incluídos apenas estudos nos idiomas espanhol, inglês e português), também podem ser consideradas limitações dessa revisão.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A incorporação dos biomarcadores na prática clínica, com o objetivo de diagnosticar precocemente a LRA em pacientes criticamente enfermos, se mostra importante para melhorar os resultados prognósticos. No entanto, a utilização dos biomarcadores nesse perfil de pacientes é complexa devido à heterogeneidade diagnóstica, diversidade de comorbidades e fontes de infecção e inflamação.

Muitos biomarcadores demonstram bom desempenho no diagnóstico da LRA, mas não há um que seja considerado ideal; que não sofra influências de comorbidades e etiologia da LRA.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, P. B. P.; PASSOS, R. H. As novas fronteiras da lesão renal aguda. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 24, n. 3, p. 213-215, 2012.

BEDFORD, M., STEVENS, P.E.; WHEELER, T.W.K.; FARMER, C.K.T. What is the real impact of acute kidney injury? **BMC Nephrology**, v. 15, n. 95, 2014.

BELL, M; LARSSON, A.; VENGE, P.; BELLOMO, R.; MARTENSSON, J. Assessment of Cell-Cycle Arrest Biomarkers to Predict Early and Delayed Acute Kidney Injury. *Disease Markers*, 2015, 9 pag., ID artigo 158658, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/158658>

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J.A.; MEHTA, R.L.; PALEVSKY, P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care**, v. 8, n. 4, 2004.

BLASCO, V.; WIRAMUS, S.; TEXTORIS, J.; ANTONINI, F.; BECHIS, C.; ALBANESE, J.; MARTIN, C.; LEONE, M. Monitoring of plasma creatinine and urinary-glutamyl transpeptidase improves detection of acute kidney injury by more than 20%. **Crit Care Med**, v.39, n.1, 2011.

BOUCHARD, J.; MALHOTRA, R.; SHAH, S.; KAO, Y.T.; VAIDA, F.; GUPTA, A.; BERG, D.T.; GRINNELL, B.W.; STOFAN, B.; TOLWANI, A.J.; MEHTA, R.L. Levels of protein C and soluble thrombomodulin in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective observational study. *PlosOne*, v.10, n.3, 2015

CHANG, C.H.; YANG, C.H.; YANG, H.Y.; CHEN, T.H.; LYN, C.Y.; CHANG, S.W.; CHEN, Y.T.; HUNG, C.C.; FANG, J.T.; YANGM C.W.; CHEN, Y.C. Urinary Biomarkers Improve the diagnosis intrinsic acute kidney injury in coronary care units. **Medicine**, v. 94, n. 40, 2015.

COCKCROFT D.W.; GAULT M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** v. 16, p. 31-41, 1976.

DENNEN, P.; DOUGLAS, I. S.; ANDERSON, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. **Crit Care Med**, v. 38, n. 1, 2010.

DOHERN K.; CHO, Y.S.; YOON, J.; YIM, H.; YANG, H.T. Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. **Annals of Surgical Treatment and Research**, v. 88, n. 5, p. 281-288, 2015.

DRUML W.; LENZ, K.; LAGGNER, A.N. Our paper 20 years later: from acute renal failure to acute kidney injury—the metamorphosis of a syndrome. ***Intensive Care Med***, v. 41, n. 11, p.1941–1949, 2015.

ENDRE, Z.H. Recovery from Acute Kidney Injury: The Role of Biomarkers. ***Nephron Clin Pract***, v. 127, p.101–105, 2014.

HJORTRUP, P.B., HAASE, N.; WETTERSLEV, M.; PERNER, A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. ***Critical Care***, v. 17, n. 2, 2013.

HULLEY, S.B. *et al.* Designing Clinical Research. 3ªedição. Philadelphia, PA, EUA. **LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a Wolters Kluwer business**, 2007. 386p.

JONES, S.L., DEVONALD, M.A.J. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units - a survey of current practice. ***Nephrol Dial Transplant***, v, 28, n. 5, p.1186–1190, 2013.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES – KDIGO. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. ***Kidney inter.***, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012

KOYNER, J.; VAIDYA, V.; BENNETT, M.; MA, Q.; WORCESTER, E.; AKHTER, S.; RAMAN, J.; JEEVANANDAM, V.; O'CONNOR, M.F.; DEVARAJAN, P.; BONVENTRE, J.V.; MURRAY, P.T. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. ***Clinical journal of the American Society of Nephrology.***, v. 5, n. 12, p.2154-2165, 2010.

LEGRAND, M.; JACQUEMOD, A.; GAYAT, E.; COLLET, C.; GIRAUDEAUX, V.; LAUNAY, J.M.; PAYEN, D. Failure of renal biomarkers to predict worsening renal function in high-risk patients presenting with oliguria. ***Intensive Care Med***, v. 41, n. 1, p.68–76, 2015

LEVEY A.S.; BOSCH J.P.; LEWIS J.B.; GREENE T.; ROGERS N.; ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. ***Ann Intern Med*** v. 53, n. 4, p. 766-72, 2007.

LISOWSKA-MYJAK B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. ***Blood purification***, v. 29, n. 4, p. 357-365, 2010

LOMBI, F.; MURYAN, A.; CANZONIERI, R.; TRIMARCHI, H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigm o evidencia? ***Nefrologia***, v. 36, n. 4, p. 339-346, 2016.

LUO, X.; JIANG, L.; DU, B.; WEN, Y.; WANG, M.; XI, X. and The Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. **Critical Care**, v. 18, n. 4, 2014.

MACIEL, A.T. Back to Basics: Is There a Good Reason to Not Systematically Measure Urine Creatinine in Acute Kidney Injury Monitoring? **Nephron Clinical Practice**, v. 133, n. 2, 2016.

MARTENSSON, J.; JONSSON, N.; GLASSFORD, N.J.; BELL, M.; MARTLING, C.R.; BELLOMO, R.; LARSSON, A. Plasma endostatin may improve acute kidney injury risk prediction in critically ill patients. *Ann. Intensive Care*, v.6, n.6, 2016

Marti-Macia, C.; Tomasa, T.M.; Sancho, A., Galán, A.; Fernández-Llamazares, J.; Macias, V.; Roca, J.; Gonzalez-Celador, R.; Amstoy, E.; Klamburg, J. e investigadores do estudo COFRADE. Análisis de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en el paciente crítico. *Med Intensiva*. n.38, v.3, p.146-153, 2014

MATSUI, K.; KAMIJO-IKEMORI, A.; HARA, M.; SUGAYA, T.; KODAMA, T.; FUJITANI, S.; TAIRA, Y.; YASUDA, T.; KIMURA, K. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. **Clin Exp Nephrol**, v.15, p. 220–225, 2011

MEHTA, R.L.; KELLUM, A.J.; SHAH, S.V.; MOLITORIS, B.A.; RONCO, C.; WARNOCK, D.G.; LEVIN, A. and ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, 2007.

MORALES-BUENROSTRO, L.E.; SALAS-NOLASCO, O.I., BARRERA-CHIMAL, J.; CASAS-APARICIO, G.; IRIZAR-SANTANA, S.; PEREZ-VILLALVA, R.; BOBADILLA, N.A. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. **PlosOne**, v.9, n.10, 2014.

NEJAT, M.; PICKERING, J.W.; WALKER, R.J.; ENDRE, Z.H. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, p. 3283–3289, 2010.

PERAZELLA, M. A. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. **Kidney International**, v.81, p.1172–1178, 2012.

PERES, L.A.B.; JÚNIOR, A.D.C.; SCHAFFER, A.J.; SILVA, A.L.; GASPAR, A.D.; SCARPARI, D.F.; ALVES, J.B.F.; NETO, R.G.; OLIVEIRA, T.F.T. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.



PERES, L.A.B.; WANDEUR, V.; MATSUO, T. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma Unidade de Terapia Intensiva. **J Bras Nefrol**, v. 31, n. 1, p.38-46, 2015

RICCI, Z.; NARDO, M.D.; RONCO, C. Year in review 2013: Critical Care – nephrology. **Critical Care**, v. 18, n. 5, 2014.

RIELLA, M. C. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. 4ª edição. Rio de Janeiro, **Guanabara Koogan**, 2003. Número de chamada: 616.61 R555p

SCHAUB, A.J.; PARIKH, C.R. Biomarkers of acute kidney injury and associations with short and long-term outcomes. **F1000Research**, v.5, 2016.

SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L.A.; PRISMA-P GROUP. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, 2015.

SIEW, E.; WARE, L.B.; BIAN, A.; SHINTANI, A.; EDEN, S.K.; WICKERSHAM, N.; CRIPPS, B.; IKIZLER, T.A. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. **Kidney International** publicação online, 2013; doi:10.1038/ki.2013.174

SINGBARTL, K.; KELLUM, J. A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. **Kidney International**, v.81, p. 819–825, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). Diretriz da AMB. Insuficiência Renal Aguda. Disponível em <http://www.sbn.org.br/diretrizes.asp> acesso em 01 de junho de 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). E-book. Biomarcadores em nefrologia. Disponível em <http://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf> acesso em 01 de junho de 2016.

SODRÉ F.L.; COSTA J.C.B.; LIMA J.C.C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5 p. 329-337, 2007.

TSAGALIS, G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. **Hippokratia**, v. 15, n. 1, p. 53-68, 2011.

URBSCHAT A.; OBERMÜLLER N.; HAFERKAMP A. Biomarkers of kidney injury. **Biomarkers**, v. 16, n. 1, p. 22-30, 2011.

WAHRHAFTIG, K. M.; CORREIA, L. C. L.; SOUZA, C. A. M. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **J Bras Nefrol.**, v. 34, n. 4, p.369-377, 2012.

WELLS G.A., SHEA B., O'CONNELL D., PETERSON J., WELCH V., LOSOS M., TUGWELL P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa Health Research Institute. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

WEN, Y.; JIANG, L.; XU, Y.; QIAN, C.Y.; LI, S.S.; QIN, T.H.; CHEN, E.Z.; LIN, J.D.; AI, Y.H.; WU, D.W.; WANG, Y.S.; SUN, R.H.; HU, Z.J.; CAO, X.Y.; ZHOU, F.C.; HE, Z.Y.; ZHOU, L.H.; AN, Y.Z.; KANG, Y.; MA, X.C.; YU, X.Y.; ZHAO, M.Y.; XI, X.M.; DU, B.; CHINA CRITICAL CARE CLINICAL TRIAL GROUP (CCCCTG). Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. **Chinese Medical Journal**, v. 126, n. 23, 2013.

WHITING P.F., RUTJES A.W., WESTWOOD M.E., MALLETT S., DEEKS J.J., REITSMA J.B., LEEFLANG M.M., STERNE J.A., BOSSUYT P.M.; QUADAS-2 GROUP. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Ann Intern Med.** v. 155, n. 8, p.529-36, 2011.

YAMASHITA, T.; DOI, K.; HAMASAKI, Y.; MATSUBARA, T.; ISHII, T.; YAHAGI, N.; NANGAKU, M.; NOIRI, E. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. **Critical Care**, v.18, n.716, 2014.

## **9. ANEXOS**

**ANEXO A – CADASTRO DO PLANEJAMENTO DO TRABALHO NA BASE DE REGISTRO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS *INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF ONGOING SYSTEMATIC REVIEWS* (PROSPERO)**

**PROSPERO**

International prospective register of systematic reviews



National Institute for  
Health Research

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [Help with registration](#)

[Search](#) | [My PROSPERO](#) | Logout: **Maria Martins**

[Edit your details here](#)

You have 1 records

Published

---

42016037325	Biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients: systematic review	20/11/2016
-------------	---	------------

## ANEXO B – ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DE COORTE

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## ANEXO C – ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## ANEXO D – ESCALA QUADAS-2 PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DIAGNÓSTICO

Domínio	Tópico	Questões sinalizadoras	Classificação
<b>Seleção de pacientes</b>	Risco de viés	<p>Poderia a <b>seleção dos pacientes ter introduzido viés?</b></p> <p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Was a case–control design avoided? <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? <b>Yes No Unclear</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
	Preocupações sobre a aplicabilidade	<p>Os <b>pacientes</b> incluídos <b>podem não responder a questão revisão?</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
<b>Teste índice</b>	Risco de viés	<p>A <b>condução ou interpretação</b> do <i>teste índice</i> podem ter <b>introduzido viés?</b></p> <p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? <b>Yes No Unclear</b></p> <p>If a threshold was used, was it prespecified? <b>Yes No Unclear</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
	Preocupações sobre a aplicabilidade	<p>O <b>desempenho ou a interpretação</b> do <i>teste índice</i> <b>diferem da questão revisão?</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
<b>Teste de referência</b>	Risco de viés	<p>A <b>condução ou interpretação</b> do <i>teste de referência</i> podem ter <b>introduzido viés?</b></p> <p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? <b>Yes No Unclear</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
	Preocupações sobre a aplicabilidade	<p>A <b>condição de interesse</b> de acordo com o <i>teste de referência</i> pode <b>não responder a questão revisão?</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Indeterminado</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ] Baixo</p>
<b>Fluxo e sincronismo</b>	Risco de viés	<p>Pode ter o <b>fluxo de pacientes</b> introduzido <b>viés?</b></p>	<p>[ <input type="checkbox"/> ] Alto</p> <p>[ <input type="checkbox"/> ]</p>

		<p>Was there an appropriate interval between index tests and reference standard?  <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Did all patients receive a reference standard?  <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Did all patients receive the same reference standard?  <b>Yes No Unclear</b></p> <p>Were all patients included in the analysis?  <b>Yes No Unclear</b></p>	<p>Indeterminado  [    ] Baixo</p>
--	--	--	--



## **10. APÊNDICES**

APÊNDICE A – ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA *BMJ OPEN*

## BMJ Open

### Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pedroso, Luana; Universidade Federal de Ouro Preto, Pharmacy Department Nobre, Vandack; Universidade Federal de Minas Gerais Almeida, Claudmeire; Universidade Federal de Minas Gerais Guimarães, Nathalia; Universidade Federal de Minas Gerais Souza, Rafael; Universidade Federal de Minas Gerais Silva, Ana Cristina; Universidade Federal de Minas Gerais Martins, Maria; Universidade Federal de Minas Gerais, Produtos Farmacêuticos
<b>Primary Subject Heading</b>:	Renal medicine
Secondary Subject Heading:	Evidence based practice, Renal medicine
Keywords:	Acute Kidney Injury, Biomarkers, Intensive Care Units, Review

## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

### Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review protocol

Luana Amaral Pedroso,<sup>1</sup> Vandack Alencar Nobre Júnior,<sup>2,3</sup> Claudmeire Dias Carneiro de Almeida,<sup>2,3</sup> Nathália Sernizon Guimarães,<sup>2</sup> Rafael Francisco Ferreira de Souza,<sup>3</sup> Ana Cristina Simões e Silva,<sup>2,3</sup> Maria Auxiliadora Parreiras Martins<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil.

<sup>3</sup>Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil.

\*Autor de correspondência: Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brasil. E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

#### ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) is a common complication in hospitalized patients, with higher frequency in intensive care units (ICU). AKI is associated with a significant increase in morbimortality and health care expenditure. It is usually detected by measuring urine output and serum creatinine, which, due to several factors, are late markers. Early diagnosis of AKI is crucial for the implementation of effective interventions that may reduce injury and its consequences. Several AKI early diagnosis promising plasma and urinary biomarkers have emerged in the last decades, due to their better performance when compared to currently used markers. This study aims to perform a systematic review of literature, selecting experimental and observational studies that evaluated the performance of biomarkers for the early diagnosis of AKI.

**Methods and analysis:** This literature systematic review will cover studies published in MEDLINE, BVS, CINAHL and EMBASE databases. Citations of included studies will also be verified and a search in the gray literature performed to identify papers not retrieved in electronic search. Experimental and observational studies on patients aged 18 years and over admitted to the ICU published in the last 10 years will be included. Studies carried out with professional athletes, pregnant women, nursing mothers and studies involving specific patient profiles (e.g., postoperative cardiac surgery with extracorporeal circulation) will be excluded. Data extraction and analysis will be performed by two independent reviewers and disagreements analyzed by a third reviewer. The extracted data will be documented and, if necessary, authors of the studies will be contacted for clarification.

**Ethics and dissemination:** This is a systematic review protocol and does not require the prior approval of the Research Ethics Committee. Findings of this study will be disseminated in conference presentations and peer-reviewed publications.

**Protocol registration:** PROSPERO CRD42016037325

**Key words:** Acute Kidney Injury. Biomarkers. Intensive Care Units. Review.

## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

### INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) has multiple etiologies and risk factors, characterized by the abrupt drop in glomerular filtration rate (GFR)<sup>1,2</sup>. AKI is known to be common in the hospital environment and has a higher frequency in intensive care units (ICUs), which can affect up to two thirds of critically ill patients<sup>3,4</sup>. This condition is directly related to higher health expenditure, as well as morbimortality rates, both in the short and long term. Its occurrence increases the likelihood of progressing to chronic kidney disease<sup>1,5</sup>. AKI's incidence in hospitalized patients is about 7%, but can vary from 36% to 67%<sup>5</sup> in critically ill patients.

Early diagnosis of AKI is essential for the establishment of adequate treatment, recovery of kidney function and prevention of underlying injuries<sup>6</sup>. GFR decreases progressively with the onset of injury and is an important factor in the analysis of kidney function<sup>7,8</sup>. In practice, this decline can be assessed through urine output and plasma urea and creatinine measurements, which are the most commonly used markers in clinical practice<sup>9</sup>. However, creatinine suffers a series of renal and extrarenal influences, which gives it a low diagnostic performance. In addition, the diagnosis made after detection of increased creatinine plasma levels is late and limits therapeutic opportunities<sup>7,10</sup>.

In the last decade, different promising biomarkers have been identified in the early diagnosis of AKI<sup>11</sup>. These biomarkers evidenced a better standard of sensitivity and specificity than those currently used, arousing great interest in its application in clinical practice<sup>9</sup>. Another advantage is the provision of more refined prognostic information, detecting subclinical AKI, characterized by elevation of biomarkers without concomitant loss of renal function<sup>12</sup>. Some early diagnosis biomarkers are cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 (IL-18) and n-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG), among others. These biomarkers are intrinsic components of the pathophysiology of AKI, consisting of low molecular weight proteins (LMWPs) or enzymes expressed in renal tubular cells or gene products whose transcription/translation is activated in the tubular injury, in this case called inducible markers, besides inflammatory cytokines<sup>9,11,12</sup>.

However, results are still incipient and there are major technical challenges related to the development, standardization and validation of its laboratory use<sup>13</sup>. In this context, a systematic review of published studies on the use of biomarkers will allow a critical evaluation of the performance of these molecules in the early diagnosis of AKI and its potential application in clinical practice.

### OBJECTIVES

This systematic review aims to evaluate the evidence on the performance of biomarkers for the early diagnosis of AKI in critically ill patients.

### METHODS AND ANALYSIS

This study will be conducted according to the international methodological guidelines for the development of systematic reviews, namely, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA-P<sup>14</sup>. This protocol was submitted and

## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

approved in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under number CRD42016037325.

## Criteria for considering studies for this review

*Types of studies*

Studies published in English, Portuguese and Spanish from 2006 to 2016, which evaluated the performance of biomarkers for the diagnosis of AKI through experimental and observational studies will be included.

*Participants*

Studies involving adult and elderly patients (age  $\geq 18$  years) from both genders admitted to the ICU and who underwent AKI diagnostic investigation will be included.

*Types of outcome measures*

The endpoints included laboratory or clinical diagnosis of AKI using early diagnosis biomarkers (cystatin C, chitinase-3-like protein-1 (UCHL3L1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/LCN2 protein), interleukin-18 (IL-18), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10 / CXCL-10), confirmed or not by conventional biomarkers (urea, creatinine and, urine output). The use of the abovementioned biomarkers built on previous search for studies with the same theme, from which the most frequently searched and cited biomarkers in keywords were identified and included. For the diagnosis of AKI, the selected studies used AKIN (Acute Kidney Injury Network)<sup>15</sup> and/or KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>2</sup> diagnostic criteria, whose parameters are shown in Table 1.

Table 1 - Definition and classification of acute kidney injury according to AKIN and KDIGO criteria

Definition and classification of acute kidney injury according to AKIN criteria			Definition and classification of acute kidney injury according to KDIGO criteria		
Stages	Serum Creatinine	Diuresis	Stages	Serum Creatinine	Diuresis
1	Increase of 0.3mg/dL within 48 hours OR 150-200% baseline value increase (1.5 to 2 times) within 48 hours	<0.5 mL/Kg/h for 6 hours	1	Increase 1.5-1.9 times baseline value within 7 days OR Increase >0.3mg/dL (> 26.5 $\mu$ mol/L) within 48 hours	<0.5 mL/Kg/h for 6 hours
2	Increase $\geq 200$ -300% of baseline value ( $\geq 2$ -3 times)	<0.5 mL/Kg/h for $>12$ hours	2	Increase 2.0-2.9 times baseline value	<0.5mL/Kg/h for $>12$ hours
3	Increase $>300\%$ of baseline value ( $>3$ times or Serum Cr $\geq 4.0$ mg/dL with acute increase of at least 0.5mg/dl)	<0.3mL/Kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours	3	Increase three times baseline value OR Increase $>4$ mg/dL ( $>353.6$ $\mu$ mol/L) OR onset of kidney replacement therapy OR In patients $<18$ years, reduced GFR $<35$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	<0,3mL/Kg/h $>24$ h OR anuria $>12$ hours

Abbreviations: AKI, Acute Kidney Injury; AKIN, Acute Kidney Injury Network; Serum Cr, Serum Creatinine; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes. Adapted from Mehta, 2007<sup>15</sup> and KDIGO, 2013<sup>2</sup>

## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

### Search methods for identification of studies

#### *Electronic search*

Electronic search will be conducted in the MEDLINE, BVS, CINAHL and EMBASE databases. The search strategy that combined free and indexing terms, was designed primarily to search in MEDLINE (Box 1) and adapted to the other databases (Supplementary material).

#### Box 1 - Standard search strategy for MEDLINE database

Standard search strategy for MEDLINE database
<pre> ((((("Cystatin C"[Mesh] OR "Cystatin C"[Title/Abstract]) OR ("Interleukin-18"[Mesh] OR "Interleukin-18"[Title/Abstract] OR "IL18"[Title/Abstract]))) OR (("KIM-1"[Title/Abstract] OR "kidney injury molecule"[Title/Abstract]) OR "HAVCR1 protein, human"[Supplementary Concept])) OR ("LCN2 protein, human"[Supplementary Concept] OR ("LCN2 protein"[Title/Abstract] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein"[Title/Abstract] OR "NGAL protein"[Title/Abstract])) OR ("CXCL10 protein, human"[Supplementary Concept] OR ("CXCL10 protein"[Title/Abstract] OR "IP-10 protein"[Title/Abstract])) OR ("Biomarkers"[Mesh] OR ("biochemical markers"[Title/Abstract] OR "immunological markers"[Title/Abstract] OR "serum markers"[Title/Abstract] OR "Biological Markers"[Title/Abstract] OR Biomarkers[Title/Abstract])) OR ("chitinase"[MeSH Terms] OR "chitinase"[All Fields]) OR "UCHI3L1"[All Fields] OR "chitinase 3-like 1"[All Fields] AND (((("Renal Insufficiency"[Mesh:noexp] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[All Fields] OR "Acute Kidney Injury"[All Fields])) OR ("Acute Kidney Injuries"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injuries"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failures"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Failure"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Failures"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failure"[Title/Abstract]))) AND ((((("Intensive Care Units"[Mesh] OR "Critical Care"[Mesh])) OR ("Intensive Care Units"[Title/Abstract] OR "Critical Care"[Title/Abstract] OR "Intensive Care"[Title/Abstract] OR "ICU"[Title/Abstract] OR "Critical Illness"[Title/Abstract] OR "intensive care unit"[Title/Abstract])))) </pre>

#### *Search other resources*

The bibliographic references of the selected studies will be verified to find additional studies not identified in the electronic search and that meet the inclusion criteria. In addition, a gray literature search will be conducted to locate eligible articles not retrieved from databases used.

### Data collection and analysis

#### *Selection of studies*

Studies will be selected in three stages following eligibility criteria (Table 2). Firstly, studies will be selected by reading titles, then by reading abstracts (step 2). The third step or

## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

textual analysis stage will be held last, according to eligibility criteria. All steps will be performed independently by two reviewers. After comparing results, any case of discrepancy will be solved by analysis of a third reviewer.

Table 2 – Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papers in English, Portuguese and Spanish</li> <li>• Studies conducted from 2006 to 2016</li> <li>• Use of biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury *</li> <li>• Experimental and observational studies</li> <li>• Patients 18 years of age and over</li> <li>• Patients admitted to the ICU</li> <li>• Diagnosis of AKI based on AKIN or KDIGO criteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duplicate papers</li> <li>• Abstracts published in conference annals</li> <li>• Studies involving professional athletes, pregnant women and nursing mothers</li> <li>• Studies geared to specific patients' profiles</li> <li>• Studies not focused on critically ill patients</li> <li>• Diagnosis of AKI was not considered a primary endpoint</li> </ul>

\*cystatin C, chitinase-3-like protein-1 (UCHL1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/LCN2 protein), interleukin-18 (IL-18), N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10 / CXCL-10)

Abbreviations: AKIN, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; ICU, Intensive Care Unit.

*Data extraction and management*

Two reviewers will extract data from the selected studies independently. Discrepancies will be solved by a third reviewer's analysis. Data specified below will be extracted by both reviewers and documented.

- 1) Publication characteristics: title, journal, author, year, country, type of publication and financing
- 2) Study participants: number of study participants and their sociodemographic characteristics (age and gender)
- 3) Establishing AKI: diagnostic criteria (AKIN or KDIGO), biomarkers used and result found (sensitivity, specificity, ROC curve), besides AKI detection time
- 4) Quality of studies: the methodological quality of experimental studies will be analyzed through the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) scale<sup>16</sup> and the quality of observational studies through the Newcastle Scale<sup>17</sup>.

**Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Data Synthesis**

Data found will be synthesized according to the sociodemographic and clinical variables of the patients, a biomarker used in AKI diagnosis and AKI diagnostic criteria.

**Dissemination**

Study planning was registered in the International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO), under protocol CRD42016037325. Authors committed to disseminate study data through presentations at scientific events and peer-reviewed publications.

**Conflicts of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding**

None.

**Authors' contributions**

LAP, MAPM, VN and NGS have designed the study. LAP developed search strategies. LAP and CDCA collected data. MAPM, VANJ, ACSS and RFFS assisted in interpreting the results. LAP drafted the first version of the study protocol. All authors have provided relevant contributions to drafting, editing and revising this manuscript.

**Acknowledgements**

VN and ACSS received a grant from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). This study was partially supported by the Pró-Reitoria de Pesquisa (PrPq) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).



## Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury

## REFERENCES

1. Bedford M, Stevens PE, Wheeler TW, Farmer CK. What is the real impact of acute kidney injury? *BMC Nephrol* 15:95.
2. Kidney Disease: improving global outcomes – KDIGO. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter suppl* 2013;3(1):150.
3. Endre ZH. Recovery from acute kidney injury: the role of biomarkers. *Nephron Clin Pract* 127(1-4):101-105.
4. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int* 81(12):1172-1178.
5. Jones SL, Devonald MA. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units—a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant* 28(5):1186-1190.
6. Kym D, Cho YS, Yoon J, Yim H, Yang HT. Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. *Ann Surg Treat Res* 88(5):281-288.
7. Maciel AT. Back to Basics: Is There a Good Reason to Not Systematically Measure Urine Creatinine in Acute Kidney Injury Monitoring? *Nephron* 133(2):111-115.
8. Urbschat A, Obermuller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 16 Suppl 1:S22-30.
9. Chang CH, Yang CH, Yang HY, et al. Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units. *Medicine (Baltimore)* 94(40):e1703.
10. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-493.
11. Koynert JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(12):2154-2165.
12. Schaub JA, Parikh CR. Biomarkers of acute kidney injury and associations with short- and long-term outcomes. *F1000Res* 5.
13. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm? *Nefrologia* 36(4):339-346.
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 349:g7647.
15. Mehta RL, Kelum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
16. GRADE WORKING GROUP. Disponível em: <<http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>>. Acessado em: mar. 2017.
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)> Acessado em: mar. 2017

## APÊNDICE B – RESUMO SUBMETIDO PARA APRESENTAÇÃO NO KIDNEY WEEK

### Use of biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients: systematic review

**Luana Amaral Pedroso,<sup>1</sup> Vandack Alencar Nobre Júnior,<sup>2,3</sup> Claudmeire Dias Carneiro de Almeida,<sup>2,3</sup> Nathália Sernizon Guimarães,<sup>2</sup> Rafael Francisco Ferreira de Souza,<sup>3</sup> Ana Cristina Simões e Silva,<sup>2,3</sup> Maria Auxiliadora Parreiras Martins<sup>1,2,3\*</sup>**

<sup>1</sup>*School of Pharmacy, Univ Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;*

<sup>2</sup>*School of Medicine, Univ Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;* <sup>3</sup>*Clinics Hospital of Univ. Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.*

Background: Acute kidney injury (AKI) is a recognized condition among hospitalized patients and it is more common in intensive care units (ICU). AKI can be assessed by measuring creatinine clearance and serum creatinine; however, despite being largely used, the latter is considered a poor and delayed marker. New circulating and urinary biomarkers emerged in recent decades as promising in the early diagnosis of AKI, with better sensitivity (s) and specificity (sp) profile. Given its potential benefits in the diagnosis and prognosis of AKI, the need of using these new biomarkers in clinical practice is consensual.

Aim: To perform a systematic review of literature, selecting experimental and observational studies that evaluated the performance of biomarkers for the early diagnosis of AKI.

Methods: This is a systematic review of the medical literature, including experimental and observational studies published in MEDLINE (by PubMed), Lilacs (by BVS), CINAHL and EMBASE, published between 2006 and 2016. The review will include experimental and observational studies, involving patients with 18 years or older more admitted to an ICU. The systematic review protocol was submitted and approved by the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), under the code CRD42016037325.

Results: Eight studies were selected. The main biomarkers investigated were neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL – 5 studies), L-type fatty acid binding protein (L-FABP – 2 studies), *N-acetyl glucosamine* (NAG – 2 studies) and cystatin C (2 studies). In 16 out of 23 (66.7%) tests performed by the studies, analyzes have used urine samples. The biomarkers that presented the highest s and sp profile were the heat shock protein-72 (s=100%, sp=90%) and Interleukin 18 (s=92%, sp=100%). Cystatin C showed poor performance in two studies. Overall, two studies presented unfavorable results for the use of biomarker because their levels were significantly affected by comorbidities even in the absence of AKI.

Conclusions: All biomarkers have suffered some influence of other factors, such as

comorbidities or etiology of AKI. An understanding of a single biomarker is unable to help identifying the etiology and mechanisms of AKI. Thus, the use of a diagnostic kit combining different biomarkers could be suggested for early diagnosis of AKI. Besides, the identification of AKI etiology may be helpful to guide the implementation strategies.

Keywords: Acute kidney injury; biomarkers; intensive care units; review.

## APÊNDICE C – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ACORDO COM AS BASES DE DADOS

(CONTINUA)

### 1) Estratégia de busca MEDLINE

(((((("Cystatin C"[Mesh] OR "Cystatin C"[Title/Abstract]) OR ("Interleukin-18"[Mesh] OR ("Interleukin-18"[Title/Abstract] OR "IL-18"[Title/Abstract]))) OR (("KIM-1"[Title/Abstract] OR "kidney injury molecule"[Title/Abstract]) OR "HAVCR1 protein, human"[Supplementary Concept])) OR ("LCN2 protein, human"[Supplementary Concept] OR ("LCN2 protein"[Title/Abstract] OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein"[Title/Abstract] OR "NGAL protein"[Title/Abstract]))) OR ("CXCL10 protein, human"[Supplementary Concept] OR ("CXCL10 protein"[Title/Abstract] OR "IP-10 protein"[Title/Abstract])) OR ("Biomarkers"[Mesh] OR ("biochemical markers"[Title/Abstract] OR "immunological markers"[Title/Abstract] OR "serum markers"[Title/Abstract] OR "Biological Markers"[Title/Abstract] OR Biomarkers[Title/Abstract])) OR ("chitinase"[MeSH Terms] OR "chitinase"[All Fields]) OR "UCHI3L1"[All Fields] OR "chitinase 3-like 1"[All Fields] AND (((("Renal Insufficiency"[Mesh:noexp] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[All Fields] OR "Acute Kidney Injury"[All Fields])) OR (("Acute Kidney Injuries"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Injury" [Title/Abstract] OR "Acute Renal Injuries"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failures"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Failure"[Title/Abstract] OR "Acute Renal Failures"[Title/Abstract] OR "Acute Kidney Failure"[Title/Abstract]))) AND (((("Intensive Care Units"[Mesh]) OR "Critical Care"[Mesh])) OR (("Intensive Care Units"[Title/Abstract] OR "Critical Care"[Title/Abstract] OR "Intensive Care"[Title/Abstract] OR "ICU"[Title/Abstract] OR "Critical Illness"[Title/Abstract] OR "intensive care unit"[Title/Abstract]))))

## APÊNDICE C – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ACORDO COM AS BASES DE DADOS

(CONTINUA)

### 2) Estratégia de busca BVS

(MH:D23.101\* OR "Marcadores Biológicos" OR "Biological Markers" OR Biomarkers OR "Marcadores Bioquímicos" OR "biochemical markers" OR "Marcadores Imunológicos" OR "immunological markers" OR "Marcadores Séricos" OR "serum markers" OR "Cystatin C" OR "Cistatina C" OR "Interleukin-18" OR "Interleucina-18" OR "IL-18" OR "KIM-1" OR "kidney injury molecule" OR "HAVCR1 protein, human" OR "LCN2 protein, human" OR "LCN2 protein" OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein" OR "NGAL protein" OR "CXCL10 protein, human" OR "CXCL10 protein" OR "IP-10 protein") AND ("Insuficiência Renal" OR "Renal Insufficiency" OR MH:C12.777.419.780.050\* OR "Lesão Renal Aguda" OR "Acute Kidney Injury" OR "Lesión Renal Aguda" OR "injuria renal aguda" OR "Acute Renal Injury" OR "falência renal aguda" OR "Acute Renal Failures" OR "Acute Kidney Failure") AND (MH:N02.278.388.493\* OR "Unidades de Terapia Intensiva" OR "Intensive Care Units" OR "Unidades de Cuidados Intensivos" OR "intensive care unit" OR "CTI" OR "UTI" OR "ICU" OR MH: E02.760.190\* OR "Cuidados Críticos" OR "Critical Care" OR "Terapia Intensiva" OR "Intensive Care" OR "Cuidados Intensivos" OR "Critical Illness")

### 3) Estratégia de busca CINAHL

((("Cystatin C" OR "Interleukin-18" OR "IL-18" OR "KIM-1" OR "kidney injury molecule" OR "HAVCR1 protein, human" OR "LCN2 protein, human" OR "LCN2 protein" OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein" OR "NGAL protein" OR "CXCL10 protein, human" OR "CXCL10 protein" OR "IP-10 protein" OR Biomarkers OR "biochemical markers" OR "immunological markers" OR "serum markers" OR "Biological Markers" OR chitinase OR "UCHI3L1" OR "chitinase 3-like 1") AND ("Renal Insufficiency" OR "Acute Kidney Injury" OR "Acute Kidney Injuries" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Renal Injuries" OR "Acute Renal Insufficiencies" OR "Acute Renal Insufficiency" OR "Acute Kidney Insufficiencies" OR "Acute Kidney Insufficiency" OR "Acute Kidney Failures" OR "Acute Renal Failure" OR "Acute Renal Failures" OR "Acute Kidney Failure")) AND ("Intensive Care Units" OR "Critical Care" OR "Intensive Care" OR "ICU" OR "Critical Illness" OR "intensive care unit"))

## APÊNDICE C – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ACORDO COM AS BASES DE DADOS

(CONCLUSÃO)

### 4) Estratégia de busca COCHRANE

("Cystatin C" OR "Interleukin-18" OR "IL-18" OR "KIM-1" OR "kidney injury molecule" OR "HAVCR1 protein, human" OR "LCN2 protein, human" OR "LCN2 protein" OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein" OR "NGAL protein" OR "CXCL10 protein, human" OR "CXCL10 protein" OR "IP-10 protein" OR Biomarkers OR "biochemical markers" OR "immunological markers" OR "serum markers" OR "Biological Markers" OR Biomarkers OR chitinase OR "UCHI3L1" OR "chitinase 3-like 1") AND ("Renal Insufficiency" OR "Acute Kidney Injury" OR "Acute Kidney Injuries" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Renal Injuries" OR "Acute Renal Insufficiencies" OR "Acute Renal Insufficiency" OR "Acute Kidney Insufficiencies" OR "Acute Kidney Insufficiency" OR "Acute Kidney Failures" OR "Acute Renal Failure" OR "Acute Renal Failures" OR "Acute Kidney Failure")) AND ("Intensive Care Units" OR "Critical Care" OR "Intensive Care" OR "ICU" OR "Critical Illness" OR "intensive care unit")

### 5) Estratégia de busca EMBASE

((("Cystatin C" OR "Interleukin-18" OR "KIM-1" OR "kidney injury molecule 1" OR "neutrophil gelatinase associated lipocalin" OR "CXCL10 protein" OR "gamma interferon inducible protein 10" OR "biochemical markers" OR "immunological markers" OR "serum markers" OR "Biological Marker" OR "chitinase" OR "UCHI3L1" OR "chitinase 3-like 1")) AND (("Renal Insufficiency" OR "Acute Kidney Injur\*" OR "Acute Renal Injur\*" OR "Acute Renal Insufficienc\*" OR "Acute Kidney Insufficienc\*" OR "Acute Kidney Failure\*" OR "Acute Renal Failure\*")) AND (("Intensive Care Unit\*" OR "Critical Care" OR "Intensive Care" OR "ICU" OR "Critical Illness"))))