

Cristina Satoko Mizoi¹, Cassiane Dezoti², Maria de Fátima Fernandes Vattimo³

Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário

Renal function of intensive care unit patients: plasma creatinine and urinary retinol-binding protein

1. Mestre, Enfermeira do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil.
2. Mestre, Enfermeira da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP).
3. Doutora, Professora Associada da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Recebido do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE e da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (SP), Brasil.

O estudo recebeu auxílio financeiro do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE – São Paulo (SP), Brasil.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse que poderia se constituir em um impedimento para a publicação deste artigo.

Submetido em 4 de Agosto de 2008

Aceito em 23 de Outubro de 2008

Autor para correspondência:

Maria de Fátima Fernandes Vattimo
Avenida Dr Enéas de Carvalho Aguiar,
nº 419.
CEP: 05403 000 São Paulo (SP), Brasil.
Tel: 55 11 3066 7549 Fax: 55 11 3066
7546
E-mail: nephron@usp.br

RESUMO

Objetivos: A avaliação precoce da disfunção renal usando marcadores usuais não supre uma indicação quer da sensibilidade e da especificidade da disfunção renal de pacientes críticos. Seriam desejáveis marcadores mais específicos e sensíveis para a detecção precoce de um processo fisiopatológico renal em fase inicial. A proteína carreadora do retinol urinário poderia ser um método alternativo para avaliação precoce da função renal destes pacientes.

Métodos: O estudo acompanhou 100 pacientes em terapia intensiva e avaliou suas variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo a dosagem de creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário e as variáveis demográficas.

Resultados: A amostra foi caracterizada por pacientes geriátricos (63,4±15,6 anos), homens (68%), sendo 53% cirúrgicos. Análise estatística mostrou associação entre creatinina plasmática e as seguintes variáveis: gênero (p=0,026), idade (p=0,038), uso de medicação vasoativa (p=0,003), proteinúria (p=0,025), escore *Acute Physiological Chronic Health Evaluation* (APACHE) II (p=0,000), uréia (p=0,000), potássio (p=0,003) *clearance* de creatinina estimado (p=0,000). A proteína carreadora do retinol urinário correlacionava-se com outras

variáveis: peso usa de ventilação invasiva (p=0,000), uso de medicamentos antinfamatórios não-esteróides (p=0,018), uso de medicação vasoativa (p=0,021), temperatura alta (>37,5°C) (p=0,005), proteinúria (p=0,000), bilirrubinúria (p=0,004), fluxo urinário (p=0,019), pressão diastólica mínima (p=0,032), pressão sistólica mínima (p=0,029), APACHE II (p=0,000), creatinina (p=0,001), uréia (p=0,001) e *clearance* de creatinina estimado (p=0,000). A proteína carreadora do retinol urinário também tende a ser associada com doença renal anterior, vasculopatias e neoplasias. Na análise univariada, a fração de excreção de sódio se correlacionou com creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário.

Conclusão: A proteína carreadora do retinol urinário, na prática clínica, pode ser considerada um marcador mais apropriado para o diagnóstico em pacientes com risco de desenvolver uma insuficiência renal aguda, quando comparada com outros marcadores usados rotineiramente. Ademais, a proteína carreadora do retinol urinário apresenta outros aspectos de um bom teste diagnóstico – é um método prático e não-invasivo.

Descritores: Rim/fisiopatologia; Creatinina; Proteínas de ligação ao retinol; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

A avaliação precoce de disfunção renal usando marcadores usuais não reduziu a incidência e mortalidade por lesão renal aguda (LRA) em pacientes em terapia intensiva.

No Brasil, à semelhança com os dados internacionais, a LRA está associada à mortalidade de 50% ou mais, um tempo prolongado de hospitalização e custos

muito altos relacionados com a terapia.⁽¹⁾ Há que assinalar que, provavelmente, este quadro subestima o número real de mortes de pacientes com LRA.

Na prática clínica, uréia e creatinina são consideradas os marcadores da função glomerular renal. Contudo tem sido mais amplamente utilizadas para a avaliação da filtração glomerular, visto que outros, como a medição da uréia plasmática, são influenciadas por fatores relacionados ao metabolismo de nitrogênio, como ingestão calórica e protéica, catabolismo protéico excessivo, causado pro trauma, infecção e febre, uso de corticosteróides, absorção de sangue no trato gastrointestinal e ingestão protéica excessiva.⁽²⁾

Apesar de seu uso rotineiro nas avaliações clínicas, a sensibilidade e especificidade da creatinina e da uréia são questionáveis, pois nenhuma das duas fornece dados da evolução imediatamente após o início da disfunção renal, comprometendo a escolha do tempo ideal para sua avaliação.⁽³⁻⁵⁾

A distorção dos valores de creatinina, a desproporção entre seus níveis aumentados e o grau de dano renal, e, sobretudo sua manifestação tardia, comprometem a monitoração de LRA e assinalam a necessidade de identificar outros marcadores precoces, mais sensíveis e específicos da função renal.

A análise de enzimúria, especificamente da proteína carreadora do retinol urinário (RBPu) se apresenta como uma alternativa provável que poderia de forma segura ampliar as possibilidades de incluir a avaliação de risco no acompanhamento dos pacientes.

A análise da enzimúria é um método não-invasivo, sensível e específico e uma indicação precoce de disfunção tubular.⁽⁶⁾ Entre outras proteínas de baixo peso molecular a RBPu oferece vantagens como marcador, porque sua produção é relativamente constante, sem relatos de quadros clínicos reportando uma produção alta com concentrações anormais de urina e é estável ao pH urinário.⁽⁷⁾ RBPu é uma glicoproteína que pertence à família das alfa globulinas, é uma enzima de baixo peso molecular (cerca de 21,0 kDa) produzida por hepatócitos. RBPu possui um sítio de ligação para a molécula de retinol e cerca 90% dela circulam no plasma ligado a pré-albumina na forma de um complexo protéico.⁽⁷⁻⁹⁾

O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho de biomarcadores da função renal, incluindo a RBPu para, a identificação de pacientes com LRA.

MÉTODOS

Este estudo clínico, exploratório, descritivo, quantitativo, transversal, não controlado foi feito em uma unidade

de terapia intensiva (UTI) com 24 leitos em um grande hospital geral, particular.

Amostra

A amostra consistia de pacientes adultos (maiores que 18 anos) diretamente admitidos na UTI, que concordaram em participar no estudo após receberem instruções dos pesquisadores e que assinaram um termo de consentimento informado. Todos os pacientes foram avaliados segundo características demográficas, as relações entre creatinina plasmática e RBPu, variáveis clínicas e laboratoriais, bem como a sensibilidade e especificidade de RBPu como marcador de lesão renal.

Coleta de dados

Os dados foram coletados após aprovação do estudo pela Comissão de Ética da instituição. Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários aproximadamente 12 horas após a admissão da UTI: identificação do paciente, data e hora de internação na UTI, origem, causa da internação, histórico clínico, medicação administrada durante os últimos 5 dias, temperatura média, fluxo urinário, pressão arterial média, tipo de ventilação, medicação usada durante internação, tratamento por diálise, pH arterial e HCO_3^- , ocorrência de coma e presença de icterícia.

Os resultados da análise de creatinina, uréia, sódio (Na) e potássio (K) foram também obtidos nos prontuários. Foram considerados normais: creatinina – 0,8 a 1,2 mg/dl (método cinético de amidohidrolase, uréia – 10 a 40 mg/dl (método calorimétrico de uréase), Na – 135 a 145 mEq/l (método potenciométrico), e K – 3,5 a 5,0 mEq/L (método potenciométrico). Estes foram os parâmetros usados como referência na instituição onde o estudo foi conduzido e a referência da creatinina sérica que considera algum grau de disfunção renal, foi publicada alhures.⁽¹⁰⁾

Além dos dados parâmetros séricos, foi coletada urina dos pacientes. Dez mililitros (10ml) de urina foram coletados por cateter da bexiga ou por diurese espontânea. Uma pequena parte da amostra de urina foi usada para urinálise usando uma tira de reagente para identificação da proteína, pH, sangue, bilirrubina, cetonas e glicose. O restante da amostra foi imediatamente enviada após a coleta para o laboratório de análises clínicas da instituição, onde foi centrifugada, dividida em dois tubos de 5 ml e congelada a -20°C para uma posterior análise da RBPu, do sódio e da creatinina na urina.^(7,11-12)

RBP urinária foi determinada por nefelometria (RBPu até 0,53mg/L). A fração de excreção do sódio (FE_{Na}) foi calculada com base nas concentrações plasmáticas de só-

dio e creatinina, determinadas pelo método potenciométrico e cinético de amidohidrolase respectivamente e as concentrações de sódio e creatinina urinários em amostras isoladas medidas, respectivamente pelo método potenciométrico e de uréase enzimática. A fórmula usada para o cálculo da FE_{Na} foi $(NaU \times CrS / NaS \times CrU) \times 100$, onde NaU = sódio urinário, NaS = sódio plasmático, CrU = creatinina urinária, e CrS = creatinina plasmática.⁽¹³⁾ O cálculo do clearance de creatinina estimado (CICr) foi obtido segundo a fórmula Cockcroft-Gault com os valores normais do CICr estimado de 80 a 120 ml/min.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

A creatinina plasmática foi considerada o padrão ouro para a caracterização da função renal normal (≤ 1.2 mg/dl) ou alterada (> 1.2 mg/dl) em pacientes e para orientar a análise do comportamento dos outros marcadores. Os escores do APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) foram obtidos nos pacientes para determinar uma possível relação entre função renal e outros sinais clínicos. APACHE foi avaliado nas primeiras 12 horas após a admissão do paciente na unidade de terapia intensiva.⁽¹⁶⁾

Análise estatística

O teste Qui-quadrado foi usado para identificar uma associação entre classes de variáveis, com $p < 0,05$ sendo considerado significativo.⁽¹⁷⁾ O teste não paramétrico Mann-Whitney foi aplicado para comparação entre todas as variáveis estudadas e a creatinina (superior ou inferior a 1,2 mg/dl) e concentrações de RBPu (superior ou inferior a 0,53mg/dl) com um nível de significância de 0,05.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

As medidas de sensibilidade e especificidade foram aplicadas e determinadas pela localização do ponto de corte entre valores normais e anormais com base nas características da curva receiver operating characteristic ROC.⁽²⁰⁾

RESULTADOS

Foram incluídos 100 pacientes. Sessenta e oito por cento dos pacientes eram homens e 32% mulheres. A idade média foi $63,4 \pm 15,6$ anos. A amostra foi caracterizada pela população predominantemente geriátrica acima de 65 anos (47%). O motivo de internação na UTI foi clínico em 47% dos pacientes e cirúrgico em 53%. No que se refere à origem, 12% dos pacientes foram encaminhados de casa, 27% do departamento de emergências, 44% do centro cirúrgico e 17% de outros lugares (outros hospitais, centros diagnósticos, etc.) Os dados foram coletados durante as primeiras $13,9 \pm 8,3$ horas após internação de pacientes na UTI.

Oitenta e um (81%) pacientes apresentaram valores de creatinina até 1,2 mg/dl durante as primeiras horas de internação, enquanto os valores acima de 1,2 mg/dl foram observados em 19 pacientes (19%). RBP urinária estava inferior a 0,53 mg/L em 68 pacientes (68%) e acima de 0,53 mg/L em 32 (32%). A tabela 1 mostra a relação entre creatinina plasmática e RBPu e as variáveis demográficas e clínicas estudadas.

Quanto às outras variáveis clínicas, foi observada uma associação entre creatinina ($1,4 \pm 1,4$ mg/dl, $p < 0,001$) e RBPu elevadas e escores mais altos de APACHE II (18 ± 7 , $p = 0,000$) e entre concentrações normais de RBPu e um maior fluxo urinário (128 ± 94 ml/min, $p < 0,019$). Os valores de RBPu alterados mostraram uma associação com pressões arteriais diastólicas mínimas (55 ± 14 mmHg, $p < 0,032$) e sistólicas mínimas (100 mmHg ± 24 , $p < 0,029$).

A tabela 2 mostra a relação entre creatinina plasmática e RBPu e as variáveis laboratoriais estudadas. Concentrações normais de creatinina estavam associadas a níveis normais de uréia e potássio e a um CICr estimado alto. Níveis normais de RBPu mostraram uma associação com níveis normais de creatinina e uréia e um CICr estimado alto. Não foi observada uma associação entre RBPu e sódio ou potássio. Não foi observada uma associação entre RBPu, sódio ou potássio.

As variáveis mostrando uma associação ou uma tendência para uma associação com creatinina na análise univariada foram idades, gênero, CICr estimado, uréia, potássio, FE_{Na} , APACHE II, proteína e, bilirrubina urinárias. A tabela 3 exhibe somente as variáveis que mostraram uma associação com creatinina.

Pacientes com valores de creatinina acima de 1,2 mg/dl tiveram uma probabilidade nove vezes maior de ter níveis de uréia acima de 40 mg/dl e cerca de quatro vezes mais probabilidade de terem um FE_{Na} acima de 1,1%.

As variáveis que na análise univariada mostraram uma associação ou uma tendência para uma associação com RBPu foram idade, peso, índice de massa corporal, CICr estimado, creatinina, uréia, sódio, FE_{Na} , e um histórico de doença renal, vasculopatia e neoplasias, uso de antiinflamatórios não esteróides e drogas neoplasias, APACHE II, pressão arterial mínima diastólica e sistólica, proteína e bilirrubina urinária. A tabela 4 exhibe somente as variáveis que mostraram uma associação com RBPu.

Foi observado que pacientes com uma RBPu alterada tiveram uma probabilidade três vezes maior de ter níveis de uréia acima de 40mg/dl, quatro vezes maior de ter valores de creatinina acima de 1,2 mg/dl, duas vezes maior de ter níveis de sódio acima de 145 mEq/l e uma probabilidade de uma vez maior de ter FE_{Na} acima de 1,1%.

Tabela 1 – Relação entre os valores de creatinina plasmática e proteína carreadora de retinol urinário e as variáveis demográficas e clínicas estudadas (n=100)

Variável	Creatinina		Valor de p	RBPu		Valor de p
	≤1,2 mg/dl	>1,2 mg/dl		≤0,53 mg/l	>0,53 mg/l	
Gênero						
Masculino	51 (63)	17 (90)	0,03	47 (70)	21 (68)	0,89
Feminino	30 (37)	2 (11)		21 (31)	10 (32)	
Idade (anos)						
<65	47 (58)	6 (32)	0,04	39 (57)	14 (45)	0,26
>65	34 (42)	13 (68)		29 (43)	17 (55)	
Historia – doença renal						
Não	79 (98)	17 (90)	0,11	67 (99)	28 (90)	0,05
Sim	23	2 (11)		1 (2)	3 (10)	
História - vasculopatia						
Não	80 (99)	18 (95)	0,26	68 (100)	29 (94)	0,01
Sim	1 (1)	1 (5)		-	2 (7)	
Historia – neoplasia						
Não	58 (72)	17 (90)	0,11	55 (81)	20 (65)	0,08
Sim	23 (28)	2 (11)		13 (19)	11 (36)	
Ventilação mecânica						
Não	60 (74)	10 (53)	0,09	57 (84)	13 (42)	0,00
Sim	21 (26)	9 (47)		11 (16)	18 (58)	
Drogas não-esteróides antiinflamatórias						
Não	71 (88)	18 (95)	0,38	57 (84)	31 (10)	0,02
Sim	10 (12)	1 (5)		11 (16)	-	
Antibióticos beta-lactâmicos						
Não	43 (53)	7 (37)	0,20	38 (56)	12 (39)	0,11
Sim	38 (47)	12 (63)		30 (44)	19 (61)	
Drogas vasoativas						
Não	70 (88)	11 (58)	0,00	60 (88)	20 (68)	0,02
Sim	10 (13)	8 (42)		8 (12)	10 (33)	
Temperatura >37,5°C						
Não	73 (92)	15 (83)	0,36	63 (97)	24 (78)	0,01
Sim	6 (8)	3 (17)		2 (3)	7 (23)	
Proteínas (tiras reagentes)						
Negativo	47 (58)	6 (32)	0,03	48 (71)	5 (16)	0,00
Traços	20 (25)	5 (26)		18 (27)	7 (23)	
++	8 (10)	3 (16)		1 (2)	9 (29)	
+++	5 (6)	2 (11)		1 (2)	6 (20)	
>+++	1 (1)	3 (16)		-	4 (13)	
Bilirrubina (tira reagente)						
Negativo	64 (79)	14 (74)	0,07	58 (85)	19 (61)	0,004
Traços	13 (16)	1(5)		8 (12)	6 (19)	
++	1 (1)	2 (11)		2 (3)	1 (3)	
+++	3 (4)	2 (11)		-	5 (16)	

RBPu= proteína carreadora de retinol urinário. Resultados expressos em N(%); teste Qui-quadrado

Tabela 2 – Relação entre valores de creatinina plasmática e proteína carreadora de retinol urinário (RBPu) e as variáveis laboratoriais estudadas (n=100)

Variável	Creatinina		Valor de p	RBPu		Valor de p
	≤1,2 mg/dl	>1,2 mg/dl		≤0,53 mg/l	>0,53 mg/l	
Creatinina (mg/dl)	-	-	-	0,9±0,4	1,4±1,4	0,00
Uréia (mg/dl)	36±15	63±2	0,00	37±18	49±19	0,00
Sódio (mEq/l)	140±4	139±3	0,17	140±4	140±4	0,58
Potássio (mEq/l)	4,2±0,4	4,8±0,8	0,00	4,3±0,6	4,3±0,5	0,83
FE _{Na} (%)	1,1±1,1	1,6±1,4	0,14	1,2±1,1	1,4±1,4	0,72
ClCr (ml/min)	111±39	49±23	0,00	102±39	68±40	0,00

FE_{Na} – fração de excreção de sódio; ClCr – clearance de creatinina estimado; RBPu= proteína carreadora de retinol urinário. Resultados estão expressos em média±desvio padrão. p<0,05 (teste Mann-Whitney)

Tabela 3 – Análise univariada entre valores de creatinina e as variáveis laboratoriais (n=100)

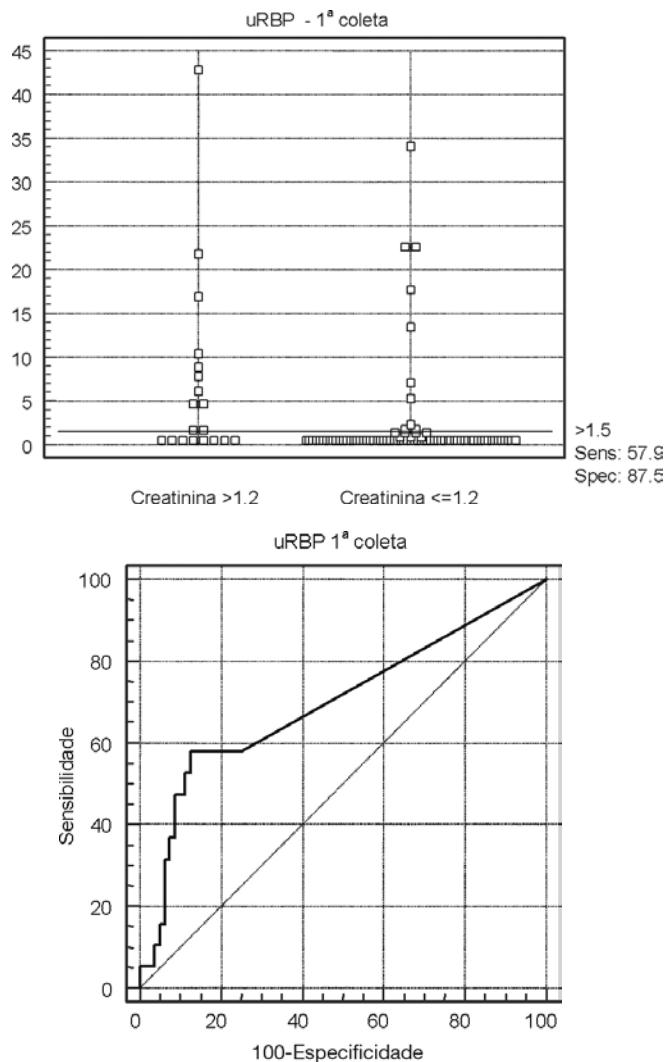
Variável	Uréia		OR (95%CI)
	≤40 mg/dl	>40 mg/dl	
Creatinina			
≤1.2 mg/dl	51 (94)	30(65)	1
>1.2 mg/dl	3(6)	16(35)	9,07 (2,44-33,70)
FENa			
	≤1%	>1.1%	
Creatinina			
≤1.2 mg/dl	46(90)	34(71)	1
>1.2 mg/dl	5(10)	14(29)	3,79 (1,24-11,53)

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; FE_{Na} – fração da excreção de sódio. Resultados são expressos em %(N) e OR (95%IC)

Tabela 4 – Análise univariada entre valores da proteína carreadora de retinol urinário e variáveis laboratoriais (n=100)

Variável	Uréia		OR (95%CI)
	≤40 mg/dl	>40 mg/dl	
RBPu			
≤0,53 mg/l	43(80)	25(56)	1
>0,53 mg/l	11(20)	20(44)	3,13 (1,29-7,58)
Creatinina			
	≤1,2 mg/dl	>1,2 mg/dl	
RBPu			
≤0,53 mg/l	60(75)	8(42)	1
>0,53 mg/l	20(25)	11(58)	4,13 (1,46-11,69)
Sódio			
	≤145 mEq/l	>145 mEq/l	
RBPu			
≤0,53 mg/l	66(97)	29(94)	1
>0,53 mg/l	2(3)	2(7)	2,28 (0,31-16,95)
FENa			
	≤ 1%	>1%	
RBPu			
≤0,53 mg/l	36(71)	32(67)	1
>0,53 mg/l	15(30)	16(33)	1,20 (0,51-2,81)

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; FE_{Na} – excreção da fração de sódio; RBPu - proteína carreadora de retinol urinário. Resultados são expressos em %(N) e OR (95%ICI, limites superiores e inferiores)

**Figura 1 – Curva ROC obtida para a proteína carreadora de retinol urinário (RBPu). (n= 100)**

Pacientes com uma RBPu acima de 1,47 mg/L tiveram uma probabilidade 4,63 vezes maior de ter uma concentração de creatinina acima de 1,2mg/dl.

A acurácia geral de RBPu como teste diagnóstico demonstrada pela área debaixo da curva receiver operating characteristic (ROC) não foi tão alta. Isto foi apresentado na Figura 1, que resume os resultados da análise da sensibilidade e da especificidade usando a curva ROC.

DISCUSSÃO

Já foi mencionado que o total da mortalidade hospitalar relacionada à LRA está acima dos habituais 50%. O reconhecimento precoce desta síndrome poderia ajudar o tratamento clínico, porém os biomarcadores disponíveis

atualmente não oferecem um valor preditivo suficiente para LRA.

A disponibilidade de marcadores urinários como instrumento não-invasivo para a identificação precoce de LRA pode fornecer dados diagnósticos e prognósticos significativos para os pacientes críticos. Além disso, a detecção de qualquer anormalidade nos marcadores urinários consistente com LRA pode permitir o início de uma terapia de suporte e intervenção antes do desenvolvimento de uma insuficiência total. Este estudo avaliou o desempenho do RBPu em comparação com o desempenho da creatinina na indicação de lesão renal.

Caracterização de uma amostra do estudo demonstrou uma prevalência discreta de pacientes cirúrgicos em comparação com pacientes clínicos. Alterações cardiovasculares constituem a alteração sistêmica mais freqüente. Houve uma prevalência de homens e indivíduos com mais de 65 anos de idade. Estas características, isto é, gênero masculino, paciente geriátrico e cirúrgico, pacientes com doença do sistema cardiovascular, traçam o perfil de pacientes de UTI. Deve ser sublinhado que se, por um lado, o envelhecimento da população em geral junto com os progressos tecnológicos tem melhorado a expectativa de vida do pacientes de UTI, por outro lado, tem contribuído para um aumento na gravidade, com uma óbvia mudança no perfil de risco observada. ^(21,22-26)

A doença coronariana tem acompanhado o processo de envelhecimento da população. Não Brasil, segundo os dados do sistema de saúde pública, 398.000 internações são devidas a insuficiências coronarianas. No grupo de pacientes com mais de 60 anos de idade, doença coronariana foi a maior causa de internação. ⁽²⁷⁾ Brivet et al. ⁽²⁴⁾ mostraram que idade e histórico clínico são fatores preditivos de LRA em pacientes de terapia intensiva. Estes dados foram corroborados por Liaño et al. ⁽²⁸⁾ que descreveram a prévia insuficiência renal, idade, gênero, ventilação mecânica, hipotensão e oligúria como estando associados à síndrome.

No que diz respeito à função renal, neste estudo a maioria dos pacientes internados na UTI não mostrou uma disfunção com concentrações de creatinina inferiores a 1,2mg/dl. Em vez disso, no mesmo ponto, a RBPu estava alterada na maioria deles. Este achado sugere que a RBPu pode sinalizar distúrbio renal, possivelmente tubular, ainda não detectado pela determinação da concentração de creatinina sérica. Um aumento na excreção de marcadores urinários, apesar de apenas uma parte dos sedimentos celulares da amostra evidenciar resultados patológicos, foi observado no estudo clínico que incluiu 400 amostras de urina. Vistos em conjunto, os dados sugerem

que a medição quantitativa das proteínas urinárias do lado glomerular e também do tubular deveriam ser usados logo de início como parâmetros de triagem para a detecção precoce de distúrbio renal. ⁽²³⁾

Ademais, quando a história clínica dos pacientes foi comparada com as concentrações de creatinina e de RBPu, a presença de doença renal, vasculopatia e neoplasia tinham uma tendência a estar associadas com alterações de RBPu. Estas morbidades são consideradas variáveis importantes para a identificação de pacientes com risco de disfunção renal e também influenciam o prognóstico. Este achado somado ao fato dos dados terem sido coletados nas primeiras horas depois da admissão na UTI, sugerem que na identificação de pacientes em risco de desenvolver disfunção renal, a RBPu provavelmente tenha algumas vantagens sobre a creatinina. ⁽²⁴⁾

Quanto ao tratamento medicamentoso, não foi observada nenhuma associação entre creatinina e RBPu e uso atual de drogas nefrotóxicas como certas classes de antibióticos, inibidores da enzima de conversão, drogas antineoplásicas e imunossupressoras, diuréticos e meios de contraste radiológico. Todavia, o uso de drogas vasoativas estava associado com níveis alterados de creatinina e RBPu. Neste estudo, as drogas vasoativas mais usadas foram a noradrenalina, nitroglicerina, dobutamina e nitroprussiato de sódio.

Drogas vasoativas são usadas para aumentar o débito cardíaco ou a pressão arterial média, melhorando o fluxo sanguíneo e, por conseqüência, protegendo o rim. Todavia, ensaios clínicos controlados devem ser desenvolvidos para a descrição de dados conclusivos. ⁽²⁹⁾ O uso de noradrenalina para pacientes em terapia intensiva com hipotensão e evidência de disfunção renal continua sendo discutível.

Existem, contudo, relatos assinalando que o uso de noradrenalina está relacionado a uma redução do fluxo sanguíneo renal, pois a droga induz vasoconstrição através da estimulação alfa-adrenergica causando, portanto uma redução da perfusão orgânica. A resistência vascular pode aumentar proporcionalmente à pressão de perfusão com uma redução do fluxo sanguíneo, sobretudo no rim. ⁽³⁰⁾ Valores normais de RBPu, foram associados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides. Este achado confirma relatos anteriores referentes ao uso destas drogas e à ocorrência de dano renal. Apesar de ser difundido que estas drogas interferem com a síntese das prostaglandinas renais protetoras, através da inibição das ciclo-oxigenases I e II, seu potencial nefrotóxico é questionável, quando são administradas por si ou na ausência de outros fatores de risco de LRA. ⁽³¹⁾ Apesar dos fatores de risco de

LRA observados neste estudo (idade avançada e doença cardiovascular), não foi observada uma associação entre RBPu e o uso destas drogas.

O risco de desenvolver LRA hospitalar está em geral associado a diferentes distúrbios clínicos. Muitas vezes a combinação de condições agudas é observada como exposição a antibióticos aminoglicosídeos e sepse, ao uso de drogas radioativas e inibidores de angiotensina ou tratamento com antiinflamatórios não-esteróides e presença de insuficiência cardíaca congestiva.^(21,32)

Neste estudo, a análise urinária usando fita reagente mostrou uma associação entre a ausência de proteína urinária e valores normais de creatinina e RBPu. Bilirrubina e proteína urinária normais, junto com um fluxo urinário alto, estavam correlacionadas com concentrações normais de RBPu.

Uma proteinúria aumentada, mais especificamente albumina, está associada com disfunção glomerular devida a uma maior permeabilidade da membrana, tanto que a proteína é somente detectada na urina em presença de disfunção glomerular.⁽¹⁸⁾ A presença de bilirrubina na urina pode indicar disfunção hepática e está, portanto associado com icterícia, que segundo Liño et al.⁽²⁸⁾, pode estar relacionada à evolução de LRA. Os resultados do presente estudo confirmam estes dados, visto que a ausência de proteinúria e de bilirrubina urinária, associadas a um fluxo urinário normal, foi correlacionada com valores normais de creatinina e RBPu.

A análise das variáveis clínicas mostrou uma correlação entre a pressão arterial e alteração da creatinina, porém, pressões arteriais diastólica e sistólica mínimas estavam significativamente mais baixas no grupo de pacientes com alterações na RBPu. A pressão arterial média compatível com a perfusão renal adequada não foi bem definida, mas uma medida acima de 70mmHg foi considerada adequada, com valores mais baixos sendo observados neste estudo.⁽³³⁾ Como já mencionado de acordo com Liño et al.⁽²⁸⁾, hipotensão caracterizada por um declínio da pressão diastólica mínima foi considerado um indicador de um pior prognóstico para LRA.

Foi observada uma associação entre escores altos de APACHE II e concentrações elevadas de creatinina e RBPu. Deve ser enfatizado que creatinina elevada como uma variável do APACHE II poderia, entre outros, ter contribuído para o escore total alto.

Igualmente, as variáveis clínicas mostrando uma associação com RBPu neste estudo, isto é, sódio plasmático e creatinina, pressão arterial média e presença de doença crônica são componentes do APACHE II.

Há que ressaltar também, que, segundo os estudos

sobre LRA, mortalidade e gravidade. Escores como APACHE II não são muito precisos quando usados como preditores da mortalidade de pacientes.^(22,28) A associação entre admissão e desfecho subsequente sugere que o paciente não recebeu tratamento e, portanto, o uso desses parâmetros não é apropriado para a avaliação longitudinal de morbidade durante a permanência do paciente na UTI sem uma validação adicional.⁽³⁾

No que concerne as variáveis laboratoriais, os achados deste estudo, confirmaram a correlação entre creatinina plasmática e RBPu e os marcadores clássicos usados para função renal: uréia, creatinina e ClCr estimado. Quando os dados foram submetidos a análise univariada, uma associação também foi identificada entre creatinina plasmática e RBPu e FE_{Na} .

Este dado indica um poder discriminatório satisfatório destes marcadores, especialmente da RBPu, considerando que a creatinina sérica costuma ser um marcador tardio de disfunção e lesão renal. Isto vem a ser uma limitação importante na melhora do desfecho de LRA e vem reforçar que atualmente, não há teste comercial disponível que ofereça um diagnóstico, nem a habilidade de estratificar pacientes por gravidade da lesão no início da evolução da doença, quando a terapia poderia ser benéfica. O melhor desempenho generalizado da RBPu tem que ser assinalado, pois neste estudo mostrou uma maior abrangência quando as variáveis clínicas relacionadas à ocorrência de dano renal foram consideradas.⁽³⁴⁾

Apesar da acurácia da RBPu como teste diagnóstico não ter sido alta, este achado não contradiz as qualidades desta enzima como um bom marcador da função renal, porém estudos longitudinais são necessários para obter dados mais conclusivos.

CONCLUSÃO

Resumindo, os presentes resultados realçam o perfil de pacientes de terapia intensiva isto é, correspondem a sujeitos masculinos geriátricos com doença cardiovascular e função renal normal ao serem internados na UTI. Os marcadores para função renal que demonstraram o melhor poder discriminatório foram a creatinina e uréia plasmática, ClCr estimado e RBPu.

Apesar da sensibilidade e especificidade de RBPu observadas neste estudo estarem baixas, na prática clínica, isto pode ser visto como um bom marcador para paciente em risco de desenvolver LRA, quando comparados com outros marcadores usados rotineiramente. Ademais, a RBPu mostra outros aspectos de um bom teste diagnóstico, é um método prático e não-invasivo.

ABSTRACT

Objectives: The early assessment of renal dysfunction using common markers does not provide either a sensitive or specific indication of renal dysfunction in critically ill patients. More specific and sensitive markers are desirable for the early detection of an initial renal pathophysiological process. Urinary retinol-binding protein could be an alternative method to early evaluation of renal function in these patients.

Methods: This study followed-up 100 critical care patients and assessed their clinical and laboratory variables, including plasma creatinine and urinary retinol-binding ratio, and demographic variables.

Results: The sample was characterized by geriatric (63.4±15.6 years), male (68%), being 53% surgical patients. Statistical analysis showed association between plasma creatinine and the following variables: gender (p-0.026), age (p-0.038), use of vasoactive drugs (p-0.003), proteinuria (p-0.025), Acute Physiological Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (p-0.000), urea (p-0.000), potassium (p-0.003) and estimated creatinine clearance (p-0.000).

Urinary retinol-binding protein was correlated with more variables: weight, use of invasive ventilation (p-0.000), use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (p-0.018), use of vasoactive drugs (p-0.021), high temperature (>37.5°C) (p-0.005), proteinuria (p-0.000), bilirubinuria (p-0.004), urinary flow (p-0.019), minimal diastolic pressure (p-0.032), minimal systolic pressure (p-0.029), APACHE II (p-0.000), creatinine (p-0.001), urea (p-0.001), estimated creatinine clearance (p-0.000). Urinary retinol-binding protein also tended to associate with previous renal disease, vasculopathy and neoplasm. Sodium excretion fraction correlated with plasma creatinine and urinary retinol-binding protein in univariate analysis.

Conclusions: Urinary retinol-binding protein might be considered in clinical practice as a better marker regarding diagnostic performance in patients at risk of developing acute kidney injury, when compared with other markers routinely used. Moreover, urinary retinol-binding protein has other features of a good diagnostic test – it is a practical and non-invasive method.

Keywords: Kidney/physiopathology; Creatinine; Retinol-binding protein; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R, Malheiros PS, Abdulkader RCRM, Yu L, et al. Epidemiologia. In: Schor N, Boim MA, Santos OFP, editores. Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 1997. p.1-7.
- Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. Avaliação clínica e laboratorial da função renal; p. 268-75.
- Palevsky PM, Metnitz PG, Piccinni P, Vinsonneau C. Selection of endpoints for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):515-8.
- Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):543-51.
- Dehne MG, Mühling J, Papke G, Nopens H, Kuntzsch U, Hempelmann G. Unrecognized renal damage in critically ill patients. *Ren Fail*. 1999;21(6):695-706.
- Price RG. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol*. 1992;38 Suppl 1:S14-9. Review.
- Kuźniar J, Marchewka Z, Kraznowski R, Boratyńska M, Długosz A, Klinger M. Enzymuria and low molecular weight protein excretion as the differentiating marker of complications in the early post kidney transplantation period. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):753-8.
- Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem*. 1987;33(6):775-9.
- Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron*. 2000;86(2):109-14.
- Twyman SJ, Overton J, Rowe DJ. Measurement of urinary binding protein by immunonephelometry. *Clin Chim Acta* 2000;297(12):155-61
- Rask L, Anundi H, Böhme J, Eriksson U, Fredriksson A, Nilson SF, et al. The retinol-binding protein. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1980;154:45-61. Review.
- Hospital Israelita Albert Einstein. Manual de procedimentos do laboratório clínico: proteína ligadora do retinol. São Paulo: HIAE; 2002.
- Rose BD. Up to date in nephrology and hypertension. Wellesley: McGraw-Hill; 1994.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70. Comment in: *Ann Intern Med*. 1999;131(8):629-30; author reply 630. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):629; author reply 630. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):629; author reply 630. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):934; author reply 934-5.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.

- APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
17. Magalhães MN, Lima ACP. *Noções de probabilidade e estatística*. 2a ed. São Paulo: IME-USP; 2000.
 18. Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric statistics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
 19. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 2nd ed. New York: Wiley; c1980.
 20. Beck JR, Schultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110(1):13-20. Erratum in: *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(10):958.
 21. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schets M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8.
 22. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1350-7.
 23. Ottiger C, Savoca R, Yurtsever H, Huber AR. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11):1347-54.
 24. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units - causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996;24(2):192-8. Comment in: *Crit Care Med.* 1996;24(2):189-90. *Crit Care Med.* 1996;24(11):1930-1.
 25. Dishart MK, Kellum JA. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs.* 2000;59(1):79-91.
 26. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275(19):1489-94. Comment in: *JAMA.* 1996;275(19):1516-7.
 27. Guimarães JI, coordenador. Revisão das II diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(Supl 4):1-30.
 28. Liaño F, Pascual J. Acute renal failure: causes and prognosis [Internet] 2001. [cited 2002 Jan 27]. Available from: http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Volume1/chap8/ADK1_08_1-3.pdf.
 29. Lee RW, Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(1):53-74. Review.
 30. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care.* 2001;5(6):294-8.
 31. Hosaka EM, Santos OF, Seguro AC, Vattimo MF. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(7):979-85.
 32. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM, Rector FC. *Brenner and Rector's the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p.1201-62.
 33. O'Leary MJ, Bihari DJ. Preventing renal failure in the critically ill. There are no magic bullets-just high quality intensive care. *BMJ.* 2001;322(7300):1437-9.
 34. Melnikov VY, Molitoris BA. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(4):537-44.