

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

ADRIANA DE QUEIROZ BORGES

Marcadores bioquímicos e biológicos no diagnóstico diferencial entre lesão renal aguda pré-renal, síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda em pacientes com cirrose: estudo de acurácia diagnóstica

São Paulo
2023

ADRIANA DE QUEIROZ BORGES

Marcadores bioquímicos e biológicos no diagnóstico diferencial entre lesão renal aguda pré-renal, síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda em pacientes com cirrose: estudo de acurácia diagnóstica

Tese apresentada apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias

Co-orientador: Dr. Rafael Oliveira Ximenes

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Adriana de Queiroz

Marcadores bioquímicos e biológicos no diagnóstico diferencial entre lesão renal aguda pré-renal, síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda em pacientes com cirrose : estudo de acurácia diagnóstica / Adriana de Queiroz Borges. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Coorientador: Rafael Oliveira Ximenes.

Descritores: 1.Cirrose 2.Ascite 3.Lesão renal aguda 4.Infecções bacterianas 5.Síndrome hepatorenal 6.Necrose tubular aguda 7.Proteína de lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos humanos 8.Fração de excreção de sódio 9.Fração de exceção de ureia 10.NGAL urinário.

USP/FM/DBD-456/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, Hélio e Yolanda que sempre participaram da minha vida, estimulando o meu crescimento em todas as etapas e colaborando todas as vezes em que precisei.

À minha filha Luna, minha estrelinha que brilha, que em seu final de infância e início da adolescência foi privada de maior convivência com a mãe por estar envolvida no doutorado, mas que em sua alegria infantil, compreendia. Hoje uma mocinha linda, vem dando seus passos certos rumo à vida, deixando o final da tese mais leve e completando a alegria de terminá-la.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por permitir que mesmo com tantas turbulências ocorridas no caminho eu tenha conseguido chegar até o fim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alberto Farias, meu grande Mestre, pela oportunidade de ser sua discípula e poder ter acesso ao seu amplo conhecimento científico, sempre estimulando o aprofundamento das ideias ao mesmo tempo em que impelia à objetividade e clareza das palavras para facilitar a leitura do texto. Agradeço, especialmente, pela compreensão e ajuda nos muitos percalços surgidos, pela disponibilidade e amabilidade dispendidas, pelas críticas, muitas vezes com um humor fino, que serviram para a clarificação das ideias. E pela confiança de tocar este imenso projeto, muito obrigada! És um exemplo a ser seguido seja academicamente, seja como o grande homem de bem que és.

Ao meu co-orientador, Rafael Ximenes, sempre tão disponível e amável esclarecendo dúvidas independentemente de que horas ou dias da semana surgiam.

Aos professores da FMUSP e médicos do Hospital das Clínicas Flair José Carrilho, Luiz Augusto Carneiro d'Albuquerque, Cláudia Helou, Heraldo Possolo, Denise Barbeiro, Herlon Martins, Rodrigo Brandão e Roger Daglius, da UNICAMP, Daniel Mazo e das demais instituições participantes do projeto Liliana Mendes, Mariana Gouveia, Mário Reis, Fernanda Fernandes e Roberta Araújo, pelo auxílio à execução do projeto.

À enfermeira Patrícia Momoyo que me ajudou em vários momentos do trabalho.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Borges AQ. Marcadores bioquímicos e biológicos no diagnóstico diferencial entre lesão renal aguda pré-renal, síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda em pacientes com cirrose: estudo de acurácia diagnóstica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: as três principais causas de LRA no paciente com cirrose são lesão pré-renal (ou induzida por hipovolemia), síndrome hepatorenal e necrose tubular aguda (NTA). A diferenciação precoce entre as três condições possibilitaria estratégias terapêuticas individualizadas. Objetivo: avaliar a acurácia diagnóstica de marcadores bioquímicos e biológicos (fração de excreção de sódio, fração de excreção de ureia, relação NGAL/creatinina urinária) na distinção entre as três principais causas de LRA no paciente com cirrose. Os objetivos específicos foram: determinar o melhor ponto de corte dos diferentes marcadores; comparar o perfil dos diferentes marcadores de acordo com a causa da lesão renal aguda; combinar marcadores para melhorar a acurácia diagnóstica. Métodos: trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico nacional, delineado de acordo com a metodologia STARD – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*. Foram incluídos pacientes consecutivos com cirrose e ascite internados por descompensação da cirrose. Amostras de sangue e urina foram coletadas no momento da inclusão, ou em até 24 horas para determinação dos marcadores citados. O diagnóstico de LRA foi feito por adjudicação por 3 hepatologistas. Resultados: FENa com ponto de corte 0,4 apresentou acurácia 85%, especificidade 87%, sensibilidade 78%, VPP (valor preditivo positivo) 65%, VPN (valor preditivo negativo) 93%, LR- (razão de verossimilhança negativa) 2,4% e LR+ (razão de verossimilhança positiva) 62% para distinguir NTA das outras causas de LRA. NGAL/creatinina acima de 320 µg/g apresentou acurácia 83%, especificidade 86%, sensibilidade 74%, VPP 63%, VPN 91%, LR- 3% e LR+ 54% para distinguir NTA de outras causas de LRA. Há importante sobreposição de valores da FENa e do NGAL na LRA. Entretanto, FENa < 0,2 é sugestivo de SHR e apresentou acurácia 65%, especificidade 62%, sensibilidade 69%, VPP 46%, VPN 81%, LR- 48% e LR+ 1,8 %. A FEUr teve acurácia 74% no ponto de Youden com especificidade de 87% VPP 38%, VPN 80%, LR- 84 %, LR+ 21% e acurácia 77% no ponto de *rule in* com especificidade de 96%, VPP 50%, VPN 78%, LR- 91 %, LR+ 3,4%. A associação de FENa e NGAL/creatinina aumentou a acurácia diagnóstica para diagnóstico de NTA e não-NTA (de 85% para 88%) a associação de FENa e FEUr aumentou de 85% para 89% (p<0,001).

Palavras-chave: cirrose; ascite; lesão renal aguda; infecções bacterianas; síndrome hepatorenal; necrose tubular aguda; proteína de lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos humanos; fração de excreção de sódio; fração de excreção de ureia; NGAL urinária.

ABSTRACT

Borges AQ. Biochemical and biological markers in the differential diagnosis between prerenal acute kidney injury, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a diagnostic accuracy study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: the three main causes of acute kidney injury (AKI) in patients with cirrhosis are pre-renal injury (or induced by hypovolemia), hepatorenal syndrome (HRS) and acute tubular necrosis (ATN). Early differentiation between the three conditions would enable individualized therapeutic strategies. Objective: to evaluate the diagnostic accuracy of biochemical and biological markers (sodium excretion fraction, urea excretion fraction, NGAL/urinary creatinine ratio) in distinguishing between the three main causes of AKI in patients with cirrhosis. The specific objectives were: to determine the best cutoff point for the different markers; compare the profile of different markers according to the cause of acute kidney injury; combine markers to improve diagnostic accuracy. Methods: this is a prospective, national multicenter study, designed according to the STARD methodology – Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies. Consecutive patients with cirrhosis and ascites admitted due to decompensation of cirrhosis were included. Blood and urine samples were collected at the time of inclusion, or within 24 hours to determine the aforementioned markers. The diagnosis of AKI was made by adjudication by 3 hepatologists. Results: FENa with a cutoff point of 0.4 showed accuracy 85%, specificity 87%, sensitivity 78%, PPV (positive predictive value) 65%, NPV (negative predictive value) 93%, LR- (negative likelihood ratio) 24% and LR+ (positive likelihood ratio) 6,2% to distinguish NTA from other causes of AKI. NGAL/creatinine above 320 $\mu\text{g/g}$ showed accuracy 83%, specificity 86%, sensitivity 74%, PPV 63%, NPV 91%, LR- 30% and LR+ 5,4% to distinguish NTA from other causes of AKI. There is an important overlap in FENa and NGAL values in the LRA. However, FENa < 0.2 is suggestive of HRS and presented accuracy 65%, specificity 63%, sensitivity 69%, PPV 46%, NPV 81%, LR- 48% and LR+ 1,8%. The FEUr was 74% accurate, in Youden point (43,3), showed specificity 87%, sensitivity 26%, PPV (positive predictive value) 38%, NPV (negative predictive value) 80%, LR- (negative likelihood ratio) 8,4% and LR+ (positive likelihood ratio) 21% and with a cutoff point of 50,7 (rule in) showed accuracy 77%, specificity 96%, sensitivity 12%, PPV 50%, NPV 79%, LR- 9,1% and LR+ 34% to distinguish NTA from other causes of NTA. The association of FENa and NGAL/creatinine increased the diagnostic accuracy for diagnosing NTA and non-

NTA (accuracy from 85% to 88%) $p < 0,001$ and the association of FENa and FEUr increased accuracy from 85% to 89% ($p < 0,001$).

Keywords: cirrhosis; ascites; acute kidney injury; bacterial infections; hepatorenal syndrome; neutrophil gelatinase associated lipocalin; sodium excretion fraction; urea excretion fraction; urinary NGAL.

Lista de figuras

Figura 1	Critérios de LRA na população geral e em pacientes com cirrose ...	25
Figura 2	<i>International Club of Ascites</i> (ICA-AKI): novas definições para o diagnóstico e manejo de LRA em pacientes com cirrose	27
Figura 3	Comparação entre os critérios diagnósticos de SHR em 2015 e 2019	33
Figura 4	Relação entre a taxa de filtração glomerular (clearance de inulina) e creatinina sérica em pacientes com cirrose e ascite	36
Figura 5	Inclusões e exclusões	51
Figura 6	Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para FENa como preditor de NTA	78
Figura 7	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com NTA	79
Figura 8	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de NTA	81
Figura 9	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com NTA	81
Figura 10	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para NGAL/Creatinina como preditor de NTA	83
Figura 11	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com NTA.	83
Figura 12	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de NTA.	84
Figura 13	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FENa como preditor de SHR	86
Figura 14	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com SHR	86
Figura 15	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de SHR.	88
Figura 16	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com SHR	88
Figura 17	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para	

	NGAL/Creatinina como preditor de SHR	90
Figura 18	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com SHR	90
Figura 19	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHR	91
Figura 20	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FENa como preditor de Pré-renal	93
Figura 21	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com Pré-renal	93
Figura 22	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de Pré-renal	95
Figura 23	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com Pré-renal	95
Figura 24	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal	97
Figura 25	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com Pré-renal	98
Figura 26	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de Pré-renal	99
Figura 27	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FENa como preditor de SHR vs. NTA	101
Figura 28	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com SHR vs. NTA	101
Figura 29	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de SHR vs. NTA	103
Figura 30	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com SHR vs. NTA	103
Figura 31	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para NGAL/Creatinina como preditor de SHR vs. NTA	105
Figura 32	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com SHR vs. NTA	105
Figura 33	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHR vs. NTA	106

Figura 34	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FENa como preditor de Pré-renal vs. NTA	108
Figura 35	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com Pré-renal vs. NTA	108
Figura 36	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de Pré-renal vs. NTA	110
Figura 37	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com Pré-renal vs. NTA	110
Figura 38	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal vs. NTA.	112
Figura 39	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com Pré-renal vs. NTA	113
Figura 40	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de Pré-renal vs. NTA	114
Figura 41	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FENa como preditor de SHR vs. Pré-renal	116
Figura 42	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FENa de acordo com SHR vs. Pré-renal	116
Figura 43	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para FEUr como preditor de SHR vs. Pré-renal	118
Figura 44	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de FEUr de acordo com SHR vs. Pré-renal	118
Figura 45	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para NGAL/Creatinina como preditor de SHR vs. Pré-renal	120
Figura 46	Gráfico de dispersão (<i>dot-plot</i>) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com SHR vs. Pré-renal.....	120
Figura 47	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHRvs. Pré-renal	121
Figura 48	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de NTA	124
Figura 49	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHR	126
Figura 50	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de	

	Pré-renal	128
Figura 51	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHR vs. NTA	130
Figura 52	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de Pré-renal vs. NTA	132
Figura 53	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para detecção de SHR vs. Pré-renal	134

Lista de tabelas

Tabela 1	Classificação sugerida por Cohen (1988) para o tamanho de efeito V de Cramer, de acordo com os graus de liberdade (gl).....	49
Tabela 2	Estatística descritiva das variáveis analisadas. N = 218.....	52
Tabela 3	Características das infecções, CHILD, PUGH e MELD na casuística. N = 218.....	53
Tabela 4	Características hematológicas e bioquímicas da casuística. N = 218.....	55
Tabela 5	Características das análises urinárias, renina e noradrenalina da casuística. N = 218.....	57
Tabela 6	Progressão da LRA, transplante e óbitos na casuística. N = 218.....	61
Tabela 7	Frequências absoluta (n) e relativa (%) de pacientes alocados nos grupos adjudicados de acordo com os seus grupos iniciais. N = 218	62
Tabela 8	Fatores associados a Grupos adjudicados. N = 218	62
Tabela 9	Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de FENa. N = 217	77
Tabela 10	Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 216	79
Tabela 11	Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 212	82
Tabela 12	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218	84
Tabela 13	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de FENa. N = 217.....	85
Tabela 14	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de FEUr. N = 216	87
Tabela 15	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 212	89
Tabela 16	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218	91

Tabela 17	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de FENa. N = 217	92
Tabela 18	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de FEUr. N = 216	94
Tabela 19	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 212	96
Tabela 20	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218	98
Tabela 21	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de FENa. N = 120	100
Tabela 22	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 118	102
Tabela 23	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 117	104
Tabela 24	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 120	106
Tabela 25	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de FENa. N = 148	107
Tabela 26	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 147	109
Tabela 27	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 145	111
Tabela 28	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 149	113
Tabela 29	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de FENa. N = 166	115
Tabela 30	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de FEUr. N = 167	117
Tabela 31	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de NGAL/Creatinina. N = 162 ...	119

Tabela 32	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 167	121
Tabela 33	Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA. N = 209	122
Tabela 34	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209	123
Tabela 35	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR. N = 209	124
Tabela 36	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209	125
Tabela 37	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal. N = 209	126
Tabela 38	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209	127
Tabela 39	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA. N = 115	128
Tabela 40	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 115	129
Tabela 41	Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA. N = 142	130
Tabela 42	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 142	131
Tabela 43	Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal. N = 161	132
Tabela 44	Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 161	133

Lista de abreviaturas e siglas

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	<i>Area under curve</i> (área sob a curva)
Cr	Creatinina
DRA	Doença renal aguda
DRC	Doença renal crônica
FENa	Fração de excreção de sódio
FEUr	Fração de excreção de ureia
gl	Graus de Liberdade
ICA-AKI	<i>International Club of Ascites – Acute Kidney Injury</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRA	Insuficiência renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LR-	<i>Negative Likelihood Ratio</i> (razão de verossimilhança negativa)
LR+	<i>Positive Likelihood Ratio</i> (razão de verossimilhança positiva)
LRA	Lesão renal aguda
MELD	<i>Model of End- stage Liver Disease</i>
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NTA	Necrose tubular aguda
RIFLE	<i>Risk Injury Failure Loss of kidney function and End-Stage kidney disease</i>

Se	Sensibilidade
SHR	Síndrome hepatorenal
SHR-LRA	Síndrome hepatorenal- Lesão renal aguda
SHR-DRA	Síndrome hepatorenal- Doença renal aguda
SHR-DRC	Síndrome hepatorenal- Doença renal crônica
Sp	Especificidade
TRS	Terapia renal substitutiva
TFG	Taxa de filtração glomerular
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro-Coordenadora Ana Paula Calabrez, Giseli Adornato de Aguiar, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Maria Aparecida Laet, Maria Marta Nascimento. 4ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2020.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Dedicatória.....	4
Agradecimentos	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT	8
Lista de figuras	10
Lista de tabelas	14
Lista de abreviaturas e siglas	17
Normatização adotada	19
1 INTRODUÇÃO.....	23
1.1 Conceitos Gerais de Lesão Renal Aguda	23
1.2 Lesão renal aguda no paciente com cirrose.....	26
1.3 Etiologia da lesão renal aguda.....	29
1.3.1 Causas de lesão renal aguda no paciente com cirrose.....	29
1.4. Marcadores bioquímicos e biológicos de uso comum na LRA em pacientes com cirrose	35
1.4.1 Creatinina sérica.....	35
1.4.2 Ureia sérica.....	36
1.4.3 Fração de excreção de ureia (FEUr).....	36
1.4.4 Fração de excreção de sódio (FENa).....	37
1.4.5 <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> (NGAL)	38
1.5. Racional e hipótese do estudo	38
2 OBJETIVOS.....	40
2.1 Objetivos específicos.....	40
3 PACIENTES E MÉTODOS	41
3.1 Pacientes.....	41
3.1.2 Critérios de inclusão.....	41
3.1.3 Critérios de exclusão	41
3.2 Métodos.....	42
3.2.1. Desenho do estudo.....	42
3.2.2 Locais de recrutamento de pacientes.....	42
3.3 Definições.....	42
3.4 Critérios diagnósticos e adjudicação das diferentes causas de lesão renal aguda	45
3.5 Coleta e processamento das amostras e dosagens	45
3.6 Aspectos éticos.....	48
3.7 Financiamento	48
3.8 Análise estatística	48
4 RESULTADOS	51
4.1 Grupos e concordância entre o diagnóstico inicial e final da causa de LRA	62

4.1.2	Comparações entre os grupos adjudicados	62
4.2	Curvas ROC para preditores de NTA	77
4.2.1	Curva ROC para FENa como preditor de NTA versus Não-NTA	77
4.2.2	Curva ROC para FEUr como preditor de NTA versus Não-NTA.....	79
4.2.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de NTA versus Não-NTA....	82
4.2.4	Comparação entre os possíveis preditores de NTA.....	84
4.3	Curvas ROC para preditores de SHR	84
4.3.1	Curva ROC para FENa como preditor de SHR versus Não-SHR	85
4.3.2	Curva ROC para FEUr como preditor de SHR versus Não-SHR	87
4.3.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus Não-SHR	89
4.3.4	Comparação entre os possíveis preditores de SHR	91
4.4	Curvas ROC para preditores de Pré-renal	91
4.4.1	Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal	92
4.4.2	Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal.....	94
4.4.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal	96
4.4.4	Comparação entre os possíveis preditores de Pré-renal	98
4.5	Curvas ROC para preditores de SHR <i>versus</i> NTA.....	99
4.5.1	Curva ROC para FENa como preditor de SHR versus NTA.....	99
4.5.2	Curva ROC para FEUr como preditor de SHR versus NTA.....	102
4.5.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA.....	104
	Figura 31 - Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA. ...	105
4.5.4	Comparação entre os possíveis preditor de SHR versus NTA	106
4.6	Curvas ROC para preditores de Pré-renal <i>versus</i> NTA.....	106
4.6.1	Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal versus NTA.....	107
4.6.2	Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus NTA	109
4.6.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus NTA	111
4.6.4	Comparação entre os possíveis preditores de Pré-renal versus NTA	113
4.7	Curvas ROC para preditores de Pré-renal <i>versus</i> SHR	114
4.7.1	Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal versus SHR	114
4.7.2	Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus SHR.....	117
4.7.3	Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus SHR.....	119
4.7.4	Comparação entre os possíveis preditores de SHR versus Pré-renal	121
4.8	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditores	122
4.8.1	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de NTA (versus Não-NTA).....	122
4.8.2	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de SHR (versus Não-SHR)	124
4.8.3	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal (versus Não-Pré-renal)	126

4.8.4	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA.....	128
4.8.5	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus NTA.....	130
4.8.6	Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus SHR.....	132
5	Discussão.....	135
6	CONCLUSÕES.....	142
	REFERÊNCIAS.....	143

1 INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos Gerais de Lesão Renal Aguda

A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada como diminuição abrupta na função renal, geralmente definida como elevação da creatinina (Cr) maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$). (1, 2, 3) Ocorre em 1% a 25% dos pacientes gravemente doentes, variabilidade explicada pelos critérios utilizados para seleção da população e definição de LRA. (3) A LRA é responsável pela mortalidade nessa população de 28% a 90%. (2, 4) Historicamente, vários termos e critérios foram utilizados para definir insuficiência renal aguda (IRA) e não havia um consenso sobre os critérios diagnósticos até há pouco tempo. (3,5) A primeira descrição de IRA foi feita por William Heberden em 1802 que a nomeou como “ischúria renal”. (5) No início do século XX a síndrome foi bem descrita e chamada de *Doença de Bright Aguda*, no *William Osler's Textbook for medicine* (1909); na Primeira Guerra Mundial foi nomeada como “nefrite da guerra”; na Segunda Guerra, Bywaters and Beall descreveram o seu papel na “síndrome do esmagamento” e é creditado a Homer W. Smith a introdução do termo “insuficiência renal aguda” em um capítulo de seu livro, *The kidney-structure and function in health and disease*, publicado em 1951. (5) Uma revisão de literatura de 2002 encontrou mais de 35 termos utilizados ao longo do tempo. (4,5, 6)

Mais recentemente, os critérios diagnósticos de IRA foram revistos pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), grupo formado pelas *American Society of Nephrology*, *International Society of Nephrology* e a *National Kidney Foundation*, além de um grande número de revisores e especialistas em nefrologia e em medicina intensiva de diversos países, que fizeram uma série de conferências e interações entre eles, sendo a primeira em agosto de 2000 em Nova York. O objetivo final foi o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para padronizar a prática de cuidados e direcionar as novas pesquisas. (2,5,7). Em maio de 2002, o ADQI reuniu-se em Vicenza, Itália, com a participação da *European Society of Intensive Care Medicine* e propôs modificações em seus conceitos e critérios diagnósticos da IRA. Esse grupo de especialistas desenvolveu o sistema *Risk, Injury, Failure; Loss and End-stage kidney disease* (RIFLE) para o diagnóstico e classificação de alterações agudas na função renal, de modo a abarcar todo o espectro de lesão renal desde pequenas alterações na creatinina sérica (aumento de 0,5 mg/dL) até a terapia de substituição renal, cuja necessidade atualmente caracteriza a expressão “insuficiência renal aguda”. (1, 2, 4) Propuseram o termo Lesão Renal Aguda (*Acute Kidney Injury*) em substituição ao

termo *Insuficiência Renal Aguda*, reconhecendo que um declínio agudo na função renal frequentemente é decorrente de uma agressão aos rins que lhes causam alterações estruturais ou funcionais. (2, 4) Na mesma oportunidade, estabeleceu-se a *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) como uma rede colaborativa independente, grupo formado por membros-chaves de sociedades de nefrologia e Medicina intensiva de vários países, incluindo especialistas em LRA pediátrica e de adultos. (2) Em setembro de 2005, a AKIN reuniu-se em Amsterdã, Holanda, endossou o sistema RIFLE, mas propôs modificações como considerar pequenas alterações na creatinina, sendo considerado um aumento maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) ao invés de 0,5 mg/dL, e este passou a ser considerado critério de LRA. (2)

Em 2012 a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), Organização Global independente, sem fins lucrativos, liderada por voluntários, auto administrada por doações e localizada na Bélgica criou a diretriz de prática clínica para Lesão Renal Aguda, ratificou o termo Lesão Renal Aguda e definiu novos parâmetros diagnósticos, um dos seguintes: aumento da creatinina sérica (Cr) $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) em 48 h; ou aumento $\geq 1,5$ vezes a creatinina basal, conhecida ou presumidamente ocorrido nos últimos 7 dias; ou volume urinário $< 0,5 \text{ mL/Kg/h}$ por 6 horas. (5)

Os critérios de definição de LRA atuais com a aplicação e utilização da creatinina sérica e volume urinário para a detecção da doença são ainda limitados e inconsistentes, devido às limitações intrínsecas do uso da creatinina como biomarcador. (2) O KDIGO aceitou os critérios diagnósticos para estadiamento da LRA e propôs uma definição única para tornar prática a definição de LRA. O estadiamento é dividido em 1, 2 e 3, conforme a seguir: (1)

Estádio 1: é definido por um dos seguintes (não graduado): aumento da creatinina sérica $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) em 48 h; OU aumento Cr 1,5 – 1,9 vezes a creatinina basal ocorrido OU presumidamente ocorrido nos últimos 7 dias; OU volume urinário $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por 6 a 12 h;

Estádio 2: é definido por aumento de Cr 2,0 – 2,9 vezes o basal; OU Volume urinário $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ por $\geq 12\text{h}$

Estádio 3: Aumento de Cr $\geq 3,0$ vezes o basal; OU Cr $\geq 4,0 \text{ mg/dL}$; OU Início de terapia de substituição renal; OU Volume urinário $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ por $\geq 24\text{h}$; OU Anúria por $\geq 12\text{h}$

Importante determinar a causa da LRA, se possível. (1)

Os critérios diagnósticos do sistema RIFLE, da AKIN e do KDIGO, assim como os critérios convencionais para diagnóstico de LRA em pacientes com cirrose estão mostrados

na Figura 1.

Figura 1- Critérios de LRA na população geral e em pacientes com cirrose

	RIFLE (10)	AKIN (5)	KDIGO (2)	Critérios convencionais em cirrose (4)
Critérios diagnósticos	Aumento de Cr \geq 1,5 vezes o basal em até 7 dias OU queda da TFG $>$ 25% OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6h	Aumento de Cr \geq 0,3 mg/dL em 48h OU Aumento de Cr \geq 1,5 vezes o basal em 48h; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6h	Aumento de Cr \geq 0,3 mg/dL em 48h OU Aumento de Cr \geq 1,5 vezes o basal nos últimos 7 dias OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6h	Aumento percentual de Cr \geq 50% para um valor final de Cr $>$ 1,5 mg/dL
Estadiamento	Risco: Aumento de Cr 1,5 - 1,9 vezes o basal; OU Queda da TFG 25- 50%; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6h	Estádio 1: Aumento de Cr 1,5- 1,9 vezes o basal; OU Aumento de Cr \geq 0,3 mg/dl; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6 a 12h	Estádio 1: Aumento de Cr 1,5- 1,9 vezes o basal; OU Aumento de Cr \geq 0,3 mg/dl; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 6 a 12h	Não fornecido
Estadiamento	Lesão: Aumento de Cr 2,0- 2,9 vezes o basal OU Queda da TFG 50- 75%; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por 12h	Estádio 2: Aumento de Cr 2,0 - 2,9 vezes o basal OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por \geq 12h	Estádio 2: Aumento de Cr 2,0- 2,9 vezes o basal; OU Volume urinário $<$ 0,5 mL/kg/h por \geq 12h	
Estadiamento	Insuficiência: Aumento de Cr \geq 3,0 vezes o basal; OU Queda da TFG $>$ 75%; OU Cr \geq 4,0 mg/dL com aumento agudo \geq 0,5 mg/dL; OU Volume urinário $<$ 0,3 mL/kg/h por \geq 24h; OU Anúria por \geq 12h	Estádio 3: Aumento de Cr \geq 3,0 vezes o basal; OU Cr \geq 4,0 mg/dL com aumento agudo \geq 0,5 mg/dL; OU Volume urinário $<$ 0,3 mL/kg/h por \geq 24h; OU Anúria por \geq 12h	Estádio 3: Aumento de Cr \geq 3,0 vezes o basal; OU Cr \geq 4,0 mg/dL; OU Início de terapia de substituição renal; OU Volume urinário $<$ 0,3 mL/kg/h por \geq 24h; OU Anúria por \geq 12h	

Cr: creatinina sérica; TFG: taxa de filtração glomerular

1.2 Lesão renal aguda no paciente com cirrose

Em relação aos pacientes com cirrose, a LRA é uma complicação frequente (11, 12), cujos critérios diagnósticos específicos foram definidos em 1994 em Chicago, EUA, durante a conferência do Clube Internacional da Ascite - *The International Ascites Club (ICA)*. O ICA é uma sociedade científica fundada em 1990 em Florença, Itália, formada por 6 membros (dois dos Estados Unidos, dois da Europa, um do Canadá ou Austrália e um de outras áreas do mundo) eleitos a cada 4 anos. (9, 13) O objetivo do ICA é estimular a pesquisa de disfunções circulatórias e renais nas doenças hepáticas e da patogênese e tratamento da ascite, síndrome hepatorenal e peritonite bacteriana espontânea. (9,13) Os critérios diagnósticos de LRA em cirrose publicados em 1996 vem sendo melhorados no sentido de modificar o critério diagnóstico convencional, representado pelo aumento percentual $\geq 50\%$ da creatinina para um valor final $\geq 1,5$ mg/dL. (9,12)

Em dezembro de 2012 o ICA reuniu-se em Veneza, Itália, e iniciou uma série de discussões que se prorrogaram por 2 anos para definir o consenso sobre que critérios utilizar para o diagnóstico de LRA em cirróticos. (12) O principal marcador utilizado para definição de LRA, a creatinina, apresenta uma série de limitações à sua interpretação na população em geral como peso, raça, idade e sexo. Em pacientes com cirrose, essas limitações são influenciadas por fatores adicionais: diminuição de produção muscular de creatinina secundária à sarcopenia; aumento da secreção tubular renal da creatinina; aumento do volume de distribuição nos cirróticos que pode levar à diluição da creatinina; interferência nos testes de creatinina devido à elevação da bilirrubinemia. (12) Esses fatores podem levar a uma superestimativa da função renal ou da taxa de filtração glomerular (TFG) quando se utiliza a creatinina como marcador. (12)

O critério tradicional de diagnóstico de LRA em pacientes com cirrose, com a fixação do valor da Cr em 1,5 mg/dL, não leva em consideração a variação que ocorre nos dias ou semanas precedentes, que é necessário para diferenciar lesão renal aguda da doença renal crônica. (12) Outro problema é o ponto de corte da creatinina em 1,5 mg/dL pois, geralmente, já traduz uma marcante redução da TFG (12). A utilização desse critério para definição de LRA em cirróticos foi um forte preditor de mortalidade intra-hospitalar. (12) Por esse motivo, a partir de 2012 e nos dois anos seguintes foi definido um novo consenso denominado ICA-AKI (*International Club of Ascites- Acute Kidney Injury*) pelo Clube Internacional de Ascite. (12)

Esse consenso modificou o critério tradicional de diagnóstico de LRA em pacientes com cirrose e passou a utilizar novos critérios baseando-se nos utilizados pela KDIGO, mas adaptado às peculiaridades da cirrose. (12) Uma das modificações foi a retirada do débito urinário como um dos critérios utilizados pela KDIGO, já que essa população de pacientes com frequência apresenta oligúria mas tem a função renal preservada, além de ser frequente o uso de diuréticos o que causa modificação na diurese. (12, 14) Outra mudança dos critérios considerados na KDIGO foi a utilização do valor da creatinina prévia dos 3 meses anteriores, quando não se dispuser de um valor dos 7 dias prévios à internação. (12, 14)

Esse novo consenso do ICA com os novos critérios diagnósticos de LRA em pacientes com cirrose foi denominado ICA-AKI (*International Club of Ascites- Acute kidney Injury*) e foi publicado em 2015. A apresentação desses critérios encontra-se na Figura 2. (12)

Figura 2 - *International Club of Ascites* (ICA-AKI): novas definições para o diagnóstico e manejo de LRA em pacientes com cirrose. (12)

	Definição
Cr basal	Valor da Cr de até 3 meses antes pode ser considerada como o valor basal. Para pacientes com mais de um valor, deve ser utilizado o mais próximo da internação. Pacientes que não tenham um valor de Cr prévio de até 3 meses deve se considerar como basal o valor da admissão.
Definição de LRA	Aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 mmol/L) em 48 h; ou um aumento percentual $\geq 50\%$ do basal que tenha ocorrido conhecida ou presumivelmente nos últimos 7 dias.
Estadiamento da LRA	Estágio 1: aumento de Cr $\geq 0,3$ mg/dL; ou um aumento na Cr $\geq 1,5$ a 2 vezes em relação ao basal. Estádio 2: aumento da Cr > 2 a 3 vezes o basal. Estádio 3: aumento da cr > 3 vezes o basal ou Cr ≥ 4 mg/dL (353 mmol/L) com um aumento agudo $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 mmol/L) ou início de terapia renal substitutiva

	Definição
Progressão da LRA	Progressão para LRA em um estágio maior e ou necessidade de TRS
Resposta ao tratamento	Sem resposta: ausência de regressão da LRA Resposta parcial: regressão do estágio da LRA com uma regressão da Cr para $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 mmol/L) acima do valor basal. Regressão: regressão da LRA para um estágio menor. Resposta completa: retorno da Cr para um valor de até 0,3 mg/dL (26,5mmol/L) do basal.

Cr: creatinina sérica; LRA: lesão renal aguda; AKI: *Acute Kidney Injury* TRS: terapia renal substitutiva.

Diante do exposto torna-se claro que a LRA é uma importante e frequente complicação em pacientes com cirrose em estágio final, com incidência de até 50% em casos descompensados hospitalizados. (12, 4)

O diagnóstico diferencial para a escolha do tratamento adequado é fundamental para um melhor desfecho. (12,14) Entretanto, esses critérios diagnósticos não permitem distinguir qual a etiologia causadora da LRA em curso, fator crucial para tratamento precoce e diminuição da letalidade. (12,14)

As principais causas de LRA na cirrose são LRA pré-renal, síndrome hepatorenal (SHR) e necrose tubular aguda (NTA). (12,14,15) A diferenciação entre essas causas continua sendo conflituosa e baseando-se em critérios de exclusão ao invés de critérios de certeza. (12,14,15) O diagnóstico diferencial precoce é de grande importância pois o tratamento adequado no início diminui a probabilidade de evolução da LRA diminuindo a letalidade de óbito em pacientes com cirrose, e permite uma maior incidência de recuperação da LRA. (12,14,15)

Marcadores bioquímicos e biológicos fazem-se necessários para uma maior acurácia diagnóstica que possibilite o tratamento precoce. (12,15) Alguns marcadores atualmente utilizados são: creatinina sérica, ureia sérica, sódio urinário, proteinúria, sedimento urinário, relação ureia/creatinina, fração de excreção de ureia (FEUr), fração de excreção de sódio (FENa) e, mais recentemente, a lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos - *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL). Embora esses marcadores sejam utilizados na tentativa de oferecer diagnóstico precoce, os estudos disponíveis não conseguiram definir

inequivocadamente o papel desses marcadores na diferenciação diagnóstica entre LRA pré-renal, SHR e NTA. (12,15)

1.3 Etiologia da lesão renal aguda

A LRA é uma síndrome que tem várias etiologias possíveis incluindo azotemia pré renal (também chamada lesão pré-renal ou induzida por hipovolemia), NTA, doença renal aguda nefrítica ou por vasculopatia, glomerulonefrite aguda, nefropatia obstrutiva pós-renal, dentre outras, e pode ocorrer simultaneamente mais de uma causa. (1,2,4,5,6,7, 9,10,11, 13) A LRA é uma complicação comum em pacientes críticos que está associada a um risco elevado de morte, além de ter risco de morte independente de outras doenças. (4,6,12,14,15,16) Mesmo a LRA leve pode trazer consequências clínicas importantes e morte. (1,5,6)

A LRA pré-renal tem como principal causa a redução da perfusão renal, podendo ser devido a perda do volume intravascular, vasoconstricção renal com queda do volume efetivo circulante, redução do débito cardíaco ou mais raramente secundária a uma obstrução do fluxo renal. (5,13) Causas renais podem ser por desordens vasculares, glomerulares, intersticiais ou NTA enquanto a causa pós renal deve-se principalmente a obstrução uretral (em especial por doenças da próstata) ou ureteral bilateral. (10)

1.3.1 Causas de lesão renal aguda no paciente com cirrose

Como dito anteriormente, as três principais causas de LRA no paciente com cirrose são a lesão pré-renal (ou induzida por hipovolemia), síndrome hepatorenal e NTA. A seguir será detalhado cada uma delas.

1.3.2 Lesão renal aguda pré-renal ou induzida por hipovolemia

As causas de LRA pré-renal são similares nos pacientes com ou sem cirrose. (9,12,15) A hipovolemia é o mecanismo comum entre as diferentes causas. (9,12,15) Fatores precipitantes que são peculiares à cirrose incluem hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas ou gástricas, uso de diuréticos e perda para o terceiro espaço por ascite e edema. (9,12,15) O diagnóstico de LRA pré-renal é firmado após pelo menos 48 h de suspensão de diuréticos e reposição volêmica com albumina. Se houver regressão da LRA

o diagnóstico é confirmado. (8,9,12,17) Usam-se, adicionalmente, marcadores de lesão tubular renal, como a presença de cilindros granulosos na urina e proteinúria acima de 500 mg/24h, para diferenciação de NTA, porém nas fases iniciais esses marcadores poderão estar ausentes. (18) Nota-se que o diagnóstico não é feito por certeza, mas por indícios de causas de hipovolemia e tentativa de tratamento com reposição de volume. Caso o paciente tenha LRA de outras causas são perdidas 48 h de tratamento que poderiam ser direcionadas à verdadeira condição desencadeante, instituindo-se o tratamento adequado com consequente diminuição do número de óbitos. Métodos diagnósticos que disponibilizem um diagnóstico acertado na fase inicial fazem-se necessários, já que é difícil diferenciar as três condições, principalmente entre LRA pré-renal e SHR, para aplicação de tratamento adequado de imediato e melhora da sobrevida.

1.3.3 Síndrome hepatorenal

É uma grave complicação da doença hepática terminal, ocorrendo em pacientes com cirrose e ascite, que tem marcada disfunção circulatória, assim como em pacientes com insuficiência hepática aguda. (8,9,17,19,20,21) É considerada parte de uma cascata de eventos que incluem diminuição do volume circulatório efetivo causada por uma dilatação intensa da vasculatura esplâncnica e arterial sistêmica associada a um débito cardíaco inadequado, tendo como resultado vasoconstrição arterial renal profunda e insuficiência renal progressiva. (12,9,17,21,22) Tradicionalmente, a SHR era classificada em tipo 1 e tipo 2. (12,17,22) A SHR tipo 1 era considerada como uma rápida redução da função renal e aumento do valor de creatinina para o dobro que fosse > 2.5 mg/dL, ou a redução do *clearance* de creatinina de 24 h para $< 50\%$ com diminuição da taxa de filtração glomerular para < 20 ml/min, ambos em período menor que duas semanas. (12,6,17,22) A SHR tipo 2 caracterizava-se por uma elevação lenta e persistente da creatinina geralmente associada à ascite refratária. (8)

Critérios diagnósticos (12):

- a) Diagnóstico de cirrose e ascite;
- b) Diagnóstico de LRA pelos critérios da ICA-AKI;
- c) Ausência de resposta após 2 dias da suspensão de diuréticos e expansão de volume plasmático com albumina na dose de 1g/kg de peso corporal;
- d) Ausência de choque;

e) Ausência de uso recente de drogas nefrotóxicas (anti-inflamatórios não hormonais, aminoglicosídeos, contraste iodado, etc);

f) Ausência de sinais macroscópicos de lesão estrutural renal.

Em 2019 o *International Club of Ascites* publicou novas definições para SHR. (17). Se antes era relativamente incomum pacientes com cirrose desenvolverem doença renal crônica, com o aumento do número de casos de cirrose por esteato-hepatite não alcoólica - *nonalcoholic steatohepatites* - (NASH), onde muitas vezes os pacientes são hipertensos e/ou diabéticos, aumentou também o número de casos de pacientes com cirrose e lesão renal crônica. (17) Devido à confusão que pode haver na diferenciação entre SHR tipo 1 e tipo 2, os autores propuseram que a SHR deve ser definida como “um possível fenótipo de disfunção renal que ocorre em pacientes com doença hepática, particularmente naqueles com cirrose e ascite” diferenciando-os entre SHR doença renal aguda (DRA) e doença renal crônica (DRC). (17) O grupo sugeriu modificações das denominações da SHR tipo 1 para SHR-LRA e da SHR tipo 2 para SHR-DRA ou SHR-DRC, conforme o tempo de doença renal apresentado pelo paciente (< ou > 3 meses). (17) Os autores assinalaram que frequentemente a síndrome é desencadeada por fatores hepáticos como abuso de álcool, drogas, exacerbação de hepatite, e/ou extra-hepáticos como infecção ou translocação bacteriana. (17)

Como critério diagnóstico da SHR-LRA, além da mudança de creatinina, o grupo propôs a inclusão da alteração de débito urinário conforme os critérios para LRA da *Kidney Disease Improvement Global outcome* (KDIGO), que haviam sido desconsideradas no consenso de 2015. (17) Devido às dificuldades de se obter o débito urinário espontâneo, só se deve considerar o volume urinário obtido por sondagem vesical. (17)

Os novos critérios propostos para o diagnóstico de SHR-LRA são: (17)

- a) Cirrose; ou insuficiência hepática aguda; *acute-on-chronic liver failure*;
- b) Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl em 48 h ou $\geq 50\%$ o basal, de acordo com o consenso de LRA, e/ou débito urinário $\leq 0,5$ mL/kg por um período ≥ 6 h, medido por coleta com sonda vesical;
- c) Ausência de resposta ou resposta parcial de acordo com o consenso de LRA após pelo menos 2 dias de suspensão de diuréticos e expansão de volume com albumina na dose recomendada de 1 g/kg de peso corporal por dia até o máximo de 100 g/dia;
- d) Ausência de choque;
- e) Sem tratamento em curso ou recente com drogas nefrotóxicas;

f) Ausência de doença renal parenquimatosa como indicado por proteinúria >500 mg/dia, microhematúria (>50 hemácias por campo de alta resolução), marcadores de lesão renal aguda (se disponíveis) e/ou ultrassonografia anormal. Sugestão de vasoconstrição renal com FENa <0,2% (com FENa <0,1% sendo altamente preditivo).

A Figura 3 mostra o comparativo entre os critérios diagnósticos de SHR em 2015 e 2019.

Figura 3 - Comparação entre os critérios diagnósticos de SHR em 2015 e 2019. (12, 17)

	2015	2019
Critérios diagnósticos SHR	Diagnóstico de cirrose e ascite	Cirrose; insuficiência hepática aguda; <i>acute-on-chronic liver failure</i> .
	Diagnóstico de LRA pelos critérios da ICA-AKI.	Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl em 48 h ou $\geq 50\%$ o basal, de acordo com o consenso de LRA e/ou débito urinário $\leq 0,5$ ml/kg por um período ≥ 6 h, medido com sonda vesical.
	Ausência de resposta após 2 dias da suspensão de diuréticos e expansão de volume plasmático com albumina na dose de 1g/kg de peso corporal.	Ausência de resposta ou resposta parcial de acordo com o consenso de LRA após pelo menos 2 dias de suspensão de diuréticos e expansão de volume com albumina na dose recomendada de 1g /kg de peso corporal por dia até o máximo de 100 g/dia.
	Ausência de choque.	Ausência de choque.
	Ausência de uso recente de drogas nefrotóxicas (anti-inflamatórios não hormonais, aminoglicosídeos, contraste iodado, etc).	Sem tratamento em curso ou recente com drogas nefrotóxicas.
	Ausência de sinais macroscópicos de lesão estrutural renal.	Ausência de doença renal parenquimatosa como indicado por proteinúria >500 mg/dia, microhematúria (>50 hemácias por campo de alta resolução), marcadores de lesão renal aguda (se disponíveis) e/ou ultrassonografia anormal. Sugestão de vasoconstricção renal com FENa $<0,2\%$ (com FENa $<0,1\%$ sendo altamente preditivo).

Lesão renal aguda; ICA-AKI- *International Club of Ascitis-Acute Kidney Injury*; FENa- fração de excreção de sódio

Como se pode perceber, o diagnóstico de SHR é um diagnóstico de exclusão. (17,19, 20,21) Se houver resposta à reposição de volume em 48 h considera-se o diagnóstico de LRA pré-renal; se não houver resposta e houver marcadores de lesão tubular renal, a necrose tubular aguda é considerada como diagnóstico. Por se tratar de uma complicação grave, o diagnóstico precoce na diferenciação de LRA pré-renal e SHR anteciparia o tratamento em até 48 h (tempo da reposição volêmica) com maior probabilidade de sucesso terapêutico e aumento de sobrevida. O diagnóstico diferencial entre SHR e NTA também é de difícil definição na prática clínica, com estudos propondo tratar-se de um *continuum* entre SHR e NTA devido ao aumento dos níveis de alguns biomarcadores de lesão tubular renal em pacientes com SHR. (17,19,21) A maioria dos pacientes com NTA apresentava níveis de NGAL acima de 220 µg/g de creatinina, enquanto pacientes com SHR (88%) e pré-renal (93%) apresentaram valores menores, sugerindo que a NTA é um *continuum* da SHR, ao invés de serem duas entidades distintas. (17) A progressão dos biomarcadores e o fato de que a SHR sempre tem fatores precipitantes para o seu desencadeamento, sejam intra-hepáticos (ex: abuso de álcool, drogas) ou extra-hepáticos (infecção, translocação bacteriana), assim como a complexidade da patogênese discutida previamente, sugerem que a SHR pode ser predominantemente funcional ou associada a algum grau de lesão parenquimatosa em um espectro contínuo de lesão renal. (17)

A diferença de tratamento entre as três condições é outro fator importante em que o diagnóstico precoce possibilitaria o tratamento adequado com a consequente diminuição do número de óbitos. (17,19,21) A utilização de biomarcadores para permitir rapidamente, já no diagnóstico inicial, a diferenciação entre LRA pré-renal, SHR e NTA permitiria o tratamento adequado imediato da SHR ao invés do que utilizamos hoje, já que não necessitaria aguardar 48 h para expansão de volume circulatório, assim como diagnosticaria a NTA, evitando tratamento desnecessário e caro e encurtando o tempo de encaminhamento do paciente para os cuidados da clínica nefrológica.

1.3.4 Necrose tubular aguda

É a causa mais comum de LRA de causa intrínseca. Geralmente ocorre após exposição a drogas nefrotóxicas, isquemia ou sepse. A NTA é mais comum em pacientes hospitalizados e está associada a alta morbidade e mortalidade. O efeito direto de uma droga nefrotóxica ou a vasoconstrição intra-renal são causados por um evento isquêmico, por mecanismos nefrotóxicos ou por ambos. (23) A NTA por isquemia tem as mesmas causas

da LRA pré-renal por esse motivo fatores que levem à hipovolemia podem causar ambas as condições. (24)

Em pacientes com cirrose, a NTA, assim como a SHR-LRA, tem pior prognóstico quando se compara à LRA pré-renal. (20) A prevalência de NTA em pacientes com cirrose varia de 14% a 35% e ambas detêm a menor taxa de sobrevivência quando comparada à LRA pré-renal (20)

O diagnóstico diferencial entre SHR e NTA é desafiador, considerando que ambas ocorrem em pacientes críticos com cirrose que apresentam diversas complicações da doença e nos quais a detecção de fatores precipitantes para SHR ou NTA constitui-se um desafio. (20) Diversos pesquisadores consideram que a NTA é um *continuum* da SHR, (17, 20), assim como é considerada que a SHR é um *continuum* da LRA pré-renal. (17, 19, 21), ambas as situações já abordadas anteriormente no tópico de SHR.

Algumas drogas funcionam como toxinas exógenas e podem causar lesão tubular renal direta ou lesão renal aguda induzida por cristal, levando à NTA. (24) São exemplos de drogas que podem causar NTA: aminoglicosídeos, contraste iodado, anfotericina B, sulfa, aciclovir, inibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), foscarnet, ifosfamida, cidofovir e imunoglobulina contendo sucrose intravenosa. (25)

A sepse produz NTA por hipotensão arterial sistêmica e hipoperfusão renal. (26) Outras causas, cujos mecanismos não são completamente compreendidos, incluem endotoxemia levando à vasoconstrição renal e liberação de citocinas inflamatórias, causando liberação aumentada de espécies oxigenadas reativas e lesão renal. (26)

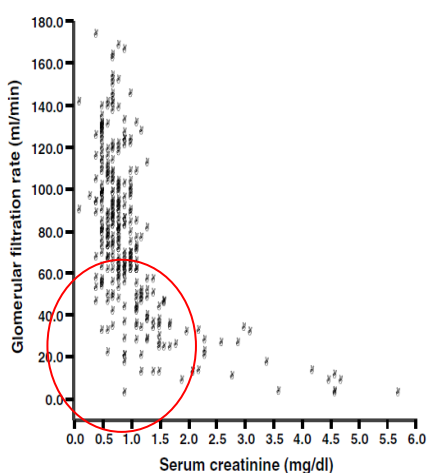
1.4. Marcadores bioquímicos e biológicos de uso comum na LRA em pacientes com cirrose

1.4.1 Creatinina sérica

Embora seja o principal marcador utilizado na prática clínica para o diagnóstico de LRA tanto em Medicina Interna como em Hepatologia, a creatinina pode ser considerada um marcador errático em pacientes com cirrose devido às variáveis tais como: a) diminuição da produção de creatinina secundária à sarcopenia; b) aumento da sua secreção tubular renal; c) aumento do volume de distribuição em casos de edema, com consequente diluição da creatinina; d) interferência analítica nas dosagens em caso de bilirrubinemia elevada. (12)

Além da dificuldade de utilização como marcador de LRA na cirrose, não tem alcance para diferenciar entre LRA pré-renal, SHR ou NTA. (12,15) Importante fator a ser considerado é que a creatinina pode demorar para elevar-se até 48 horas após a lesão renal. O valor normal é de 0,7 a 1,3 mg/dL, porém em pacientes com cirrose essa faixa não se correlaciona necessariamente com os valores do *clearance* de creatinina, conforme demonstrado na figura 4.

Figura 4 - Relação entre a taxa de filtração glomerular (clearance de inulina) e creatinina sérica em pacientes com cirrose e ascite. (22)



1.4.2 Ureia sérica

A ureia é o produto final do metabolismo dos aminoácidos. Embora seja utilizada como marcador da função glomerular não é plenamente adequada para sua avaliação, visto que sua reabsorção é aumentada na doença glomerular, sofre influência de diversos fatores como dieta, sangramento gastrointestinal, massa muscular, desidratação e doença hepática. (4,7,12,13) Seus valores de referência encontram-se entre 20 e 40 mg/ dL na maior parte dos kits utilizados para dosagem.

1.4.3 Fração de excreção de ureia (FEUr)

A FEUr depende primariamente de forças passivas e por essa razão não sofre muita interferência do uso de diuréticos (27, 28, 29, 30) o que é um importante diferencial em

pacientes com cirrose, já que estes comumente utilizam esses medicamentos. Pacientes com LRA pré-renal, mesmo em uso de diuréticos, apresentaram valores de FEUr inferiores aos dos pacientes com NTA. (29, 30) Pacientes com LRA pré-renal geralmente tem FEUr menor ou igual a 35% enquanto que nos pacientes com NTA encontram-se valores >50%. (30, 31)

Em um estudo, (27) a FEUr apresentou valores medianos estatisticamente diferentes entre as diferentes etiologias de LRA (pre-renal 30,1, SHR 20,2 e NTA 43,6), com área sob a curva ROC de 96% para distinguir NTA de outras etiologias, 87% para SHR versus outras etiologias e 81% para pré-renal versus SHR.

Para cálculo da FEUr, utiliza-se a fórmula

$$FeU = \frac{U_{ur} + P_{Ur}}{P_{cr} + U_{cr}} \times 100\% ,$$

onde, U_{ur}= ureia urinária; P_{Ur}= uréia plasmática; P_{cr}= creatinina plasmática; U_{Cr}= creatinina urinária.

1.4.4 Fração de excreção de sódio (FENa)

A fração de excreção de sódio (FENa) mede o percentual de sódio filtrado que é excretado na urina. É um biomarcador tradicional da função tubular e é utilizado para diferenciação entre as causas de LRA. (17). A principal utilização é para diferenciar LRA pré-renal e NTA. (17) Nos pacientes com LRA pré-renal e na SHR não há lesão tubular renal importante e por este motivo os túbulos são ávidos por sódio, o que leva à sua reabsorção resultando em valores de FENa baixos na urina, geralmente abaixo de 1%. (17) Quando ocorre NTA, há lesão tubular renal e por essa razão os túbulos perdem a capacidade de reabsorção de sódio, resultando em valores de FENa elevados, em torno de 2-3%. (17)

A FENa não tem sido considerada um bom marcador para diferenciação entre as causas de LRA nos pacientes com cirrose devido a algumas variáveis que podem interferir no cálculo. Devido a alterações fisiológicas da circulação na cirrose, virtualmente todos os pacientes têm hipoperfusão renal crônica e têm FENa < 1%. (17) Outro fator de interferência em sua utilização como marcador é o valor de corte utilizado de 1%, já que não diferencia entre LRA pré-renal e SHR. A utilização de ponto de corte FENa < 0,2% poderia melhorar a acurácia diagnóstica. (17)

Calcula-se a FENa multiplicando-se o valor do sódio urinário X creatinina plasmática, dividido pela creatinina urinária X sódio plasmático X 100, conforme a fórmula:

$$FENa = \frac{UNa \times PCr}{UCr \times PNa} \times 100,$$

onde UNa= sódio urinário; PNa= sódio plasmático; Pcr= creatinina plasmática; UCr= creatinina urinária

1.4.5 *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) é um marcador inflamatório produzido por neutrófilos ativados e por células tubulares renais. (10,12,32) No paciente sem LRA há presença normal de NGAL na urina em quantidade mínima, entretanto, o valor aumenta progressivamente caso haja dano nas células tubulares renais. (9,12, 32) O aumento do NGAL pode ser medido tão precocemente quanto 6 horas após o evento lesivo e é um marcador importante para o diagnóstico de NTA. (9,12)

Estudos recentes consideram o NGAL o marcador com maior acurácia na diferenciação entre NTA, SHR e outras causas de LRA. (10,17, 32, 33) O NGAL urinário também foi o que teve maior acurácia para prever progressão da LRA e mortalidade a curto prazo. (13,32) Em análise multivariada, o fator preditivo mais importante de progressão da LRA foi o valor de NGAL no terceiro dia de início da LRA. (32) O valor de corte com melhor predição de progressão de AKI foi 280 µg/g de creatinina. (32) Em relação à necessidade de terapia de reposição renal, o valor de NGAL no terceiro dia também foi o principal fator preditivo, com valor de corte de 173 µg/g de creatinina. (32) Valores de 110 µg/g de creatinina foram o ponto de corte para prever mortalidade em 28 dias. (32)

Em relação ao uso do NGAL para a diferenciação entre NTA e outras causas de LRA, o melhor valor de corte encontrado foi 220 µg/g de creatinina. (17, 32) O NGAL foi considerado melhor marcador para diferenciar entre NTA e outras causa de LRA, quando comparado aos marcadores tradicionais como FENa e albuminúria. (17,32)

1.5. Racional e hipótese do estudo

A diferenciação entre as três principais causas de LRA no paciente com cirrose é um desafio clínico, pois necessita da combinação do contexto clínico com marcadores

tradicionais como morfologia renal por imagem e análise do sedimento urinário. A fração de excreção de sódio com ponto de corte 1% parecer ter baixa acurácia, necessitando estabelecer menores pontos de corte. A fração de excreção de ureia conseguiu diferenciar as três causas em alguns estudos. (33,34) Biomarcadores como o NGAL são promissores, mas a experiência com seu uso ainda é limitada.

Esses marcadores são de uso tradicional em Nefrologia. Os pontos de corte tradicionalmente utilizados não foram necessariamente validados em pacientes com cirrose. O eventual ganho em acurácia na combinação de marcadores no paciente cirrótico com LRA ainda não está definido. Neste estudo buscamos avaliar a acurácia dos marcadores FENa, FEUr e NGAL/creatinina, isolada ou em combinação para o diagnóstico diferencial entre as três principais causas de LRA no paciente com cirrose.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral do trabalho foi avaliar a acurácia diagnóstica de marcadores bioquímicos e biológicos (fração de excreção de sódio, fração de excreção de ureia e NGAL/creatinina) na distinção entre as três principais causas de LRA no paciente com cirrose (LRA pré-renal, SHR e NTA).

2.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- a) Determinar o melhor ponto de corte dos diferentes marcadores;
- b) Comparar o perfil dos diferentes marcadores de acordo com a causa da lesão renal aguda;
- c) Combinar marcadores para melhorar a acurácia diagnóstica.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Pacientes consecutivos com cirrose e ascite internados por descompensação da cirrose em uma das instituições participantes, foram convidados a participar do presente estudo prospectivo multicêntrico nacional. Os participantes da pesquisa foram entrevistados e os dados de prontuário revisados para coleta de informações para estabelecer o diagnóstico de cirrose, lesão renal aguda e infecções. Foram coletadas informações especificamente sobre: etiologia da cirrose, presença de descompensação, comorbidades, sinais vitais, medicações de uso atual ou recente (incluindo uso de beta-bloqueadores, diuréticos, drogas nefrotóxicas), resultados de exames laboratoriais de até 6 meses antes e durante a internação (hemograma, coagulograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteinúria, sedimento urinário, bioquímica hepática, proteína C reativa), culturas, exames de imagem e endoscópicos.

3.1.2 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de cirrose realizado por biópsia ou pela combinação de achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e/ou endoscópicos;
- b) Presença de ascite e/ou hidrotórax hepático;
- c) Idade maior que 18 anos;
- d) Presença da lesão renal aguda;
- e) Concordância em participar no estudo, registrada através de assinatura de Termo de Consentimento Informado.

3.1.3 Critérios de exclusão

- a) Doença renal crônica parenquimatosa com hematúria maior que 50 hemácias/CGA e dismorfismo eritrocitário e/ou proteinúria maior que 500 mg/24 horas;
- b) Terapia de substituição renal atual;
- c) Transplante hepático ou renal previamente à inclusão no estudo.

3.2 Métodos

3.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico nacional, delineado de acordo com a metodologia STARD – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies* (35)

3.2.2 Locais de recrutamento de pacientes

Os pacientes foram recrutados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (centro coordenador do estudo), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Hospital de Base do Distrito Federal e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O paciente foi incluído uma única vez, ainda que houvesse histórico de várias internações hospitalares. O período de recrutamento foi de 22/03/2012 a 09/08/2019.

3.3 Definições

a) Cirrose - de qualquer etiologia, estabelecido pela combinação de bases clínicas (estigmas periféricos de doença hepática crônica), laboratoriais (alteração das provas funcionais hepáticas), endoscópicas (varizes esôfago-gástricas), métodos de imagem (redução volumétrica do fígado, esplenomegalia e presença de circulação colateral porto-sistêmica), elastografia hepática por fibroscan ou ARFI compatíveis com fibrose em estágio F4 e/ou pelo resultado do exame anatomopatológico quando disponível, conforme critérios clássicos de uso clínico rotineiro.

b) Descompensação da cirrose - definida pela presença de ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva varicosa, comprometimento de outros órgãos ou sistemas (lesão renal aguda), de acordo com os critérios de falência orgânica estabelecidos pelo estudo CANONIC. (36)

c) Infecção bacteriana - definida pela presença de um sítio conhecido de infecção, baseado em critérios clínicos e laboratoriais rotineiros.

– Partes moles- infecção cutânea ou do tecido subcutâneo

– Peritonite bacteriana espontânea: definida pela contagem de leucócitos polimorfonucleares acima de 250/mm³ em amostra do líquido ascítico na ausência de causas secundárias, independentemente do resultado das culturas do líquido ascítico.

– Pneumonia: diagnosticada pela evidência de estertores ou percussão maciça no exame físico do aparelho respiratório e aparecimento de expectoração purulenta ou mudança nas características do escarro ou organismo isolado a partir de cultura de sangue ou análise da expectoração; exame radiográfico evidenciado consolidação nova ou progressiva, ou derrame pleural.

– Infecção do trato urinário: estabelecida pela presença de aumento no número de leucócitos (> 10 leucócitos/campo) no exame sumário de urina e presença de bactérias (análise direta e cultura) na amostra de urina colhida antes do início de antibioticoterapia.

– Infecção comunitária: infecção adquirida fora do ambiente hospitalar em pacientes sem histórico de hospitalização nos 3 meses anteriores.

– Infecção de corrente sanguínea: determinada pela identificação de bactérias (análise direta e culturas) em amostras de sangue e quadro clínico compatível.

– Infecção relacionada aos cuidados de saúde: infecção adquirida durante a internação hospitalar.

– Seps e choque séptico: estabelecido de acordo com a presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica e demonstração de foco infeccioso.

d) Lesão renal aguda - definida como redução aguda da taxa de filtração glomerular, indicada pelo aumento de pelo menos 0,3 mg/dL nos valores da creatinina sérica em 48 horas ou aumento percentual de 50% em relação ao basal ocorrido, conhecido ou

presumivelmente, nos últimos 7 dias, de acordo com o critério do Clube Internacional de Ascite. (12)

e) Doença renal crônica- redução crônica na taxa de filtração glomerular, definida de acordo com os critérios KDIGO como taxa de filtração glomerular $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por mais de 3 meses. (38)

f) Síndrome hepatorenal tipo lesão renal aguda ou simplesmente síndrome hepatorenal – tipo específico de LRA que ocorre em pacientes com cirrose avançada, na ausência de causas identificáveis de falência renal. Os critérios atuais são: cirrose com ascite; diagnóstico de LRA de acordo com os critérios do Clube Internacional de Ascite- Lesão renal aguda (ICA-AKI); ausência de resposta após dois dias de retirada de diuréticos e expansão do volume plasmático com albumina; ausência de choque; ausência de uso atual ou recente de drogas nefrotóxicas; ausência de sinais de lesão estrutural renal, indicada por proteinúria $>500 \text{ mg/dia}$ ou microhematúria >50 eritrócitos por campo de grande aumento e/ou ultrassonografia renal normal. O termo síndrome hepatorenal tipo 1 se refere à antiga nomenclatura para definir o aumento de 100% nos valores de creatinina até $>2,5 \text{ mg/dl}$ em até duas semanas. Atualmente usa-se o termo SHR-LRA.

O termo síndrome hepatorenal tipo 2 é uma nomenclatura antiga da deterioração crônica da função renal em pacientes com cirrose e ascite, definida pelo aumento persistente da creatinina $>1,5 \text{ mg/dL}$. Este termo foi substituído por síndrome hepatorenal-doença renal crônica (SHR-DRC), embora ainda continue a ser empregado. (17, 20)

g) Lesão renal aguda induzida por hipovolemia ou lesão pré-renal se refere à deterioração aguda da função renal causada pela hipovolemia, associada a perda de fluidos dias antes do surgimento da LRA, podendo ser causada comumente por diurese excessiva, vômitos, diarreia ou sangramento gastrointestinal.

h) Lesão renal aguda – necrose tubular aguda é uma deterioração aguda da função renal causada por necrose ou disfunção dos túbulos renais, usualmente devido à presença de choque ou uso de agentes nefrotóxicos como antibióticos e meio de contraste radiológico.

3.4 Critérios diagnósticos e adjudicação das diferentes causas de lesão renal aguda

O diagnóstico final da causa da lesão renal aguda foi estabelecido pela revisão de todos os dados disponíveis (prontuário e exames complementares), especialmente para buscar ocorrências de agressões renais adicionais, e evolução do quadro incluindo a resposta ao tratamento quando aplicável. A revisão foi feita por três hepatologistas e o consenso entre os especialistas, com base em critérios publicados e citados na seção anterior, foi considerado o diagnóstico final de cada caso. Para cada causa de lesão renal aguda (LRA pré-renal, síndrome hepatorenal ou necrose tubular aguda), o diagnóstico foi classificado como definitivo ou provável.

3.5 Coleta e processamento das amostras e dosagens

As dosagens específicas do estudo não foram realizadas com finalidades clínicas e por esse motivo nenhum dos testes avaliados no presente estudo foi utilizado para definir o diagnóstico ou o tratamento proposto pelo médico assistente do paciente. Foram coletadas amostras de sangue (30 ml) e urina (30 ml) no momento da inclusão do paciente. Nos pacientes com infecção bacteriana, a coleta de exames de sangue e urina foi realizada em até 24 horas do diagnóstico da infecção. Nos pacientes com suspeita de SHR, a coleta de exames de sangue e urina foi feita de 12 horas antes da administração de albumina a 6 horas após a administração da primeira dose de terlipressina.

As amostras de sangue foram coletadas através de punção atraumática de veia antecubital após período de repouso absoluto do paciente por 30 minutos. Foram utilizados tubos com EDTA e tubos com Glutathione+EGTA. As amostras foram imediatamente centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C e congeladas a -80°C até a análise.

As amostras de urina foram coletadas em frasco estéril (espontaneamente ou através de sondagem vesical), amostra única do momento da coleta, e centrifugadas imediatamente a 3.000 rpm por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C e congeladas a -80°C até a análise.

NGAL - a dosagem de NGAL foi realizada através do método de ELISA, em duplicata, conforme as instruções do fabricante (kit 036 NGAL ELISA kit [human] - BioPorto®, Copenhagen, Dinamarca). Trata-se de um ensaio de ELISA do tipo sanduíche realizado em micropoços revestidos com anticorpo monoclonal contra NGAL humano. O

NGAL ligado é detectado por outro anticorpo monoclonal biotilado e o ensaio é revelado com estreptavidina conjugada a peroxidase de rábano (CPR) e um substrato cromógeno. A reação enzimática é interrompida quimicamente e a intensidade da cor é lida a 450 nm em um leitor de ELISA. Os resultados dos calibradores são usados para construir uma curva a partir da qual as concentrações de NGAL nas amostras foram lidas.

O ensaio é um procedimento de 4 passos:

Primeiro passo: alíquotas dos calibradores, amostras diluídas e controles são incubados em micropoços pré-revestidos com anticorpo monoclonal de captura. O NGAL presente na solução ligar-se-á ao revestimento, enquanto que o material não ligado será removido por lavagem.

Segundo passo: anticorpo monoclonal biotilado de detecção é acrescentado a cada poço de teste e incubado. O anticorpo de detecção se prende ao NGAL ligado; anticorpos de detecção não ligados são removidos por lavagem.

Terceiro passo: estreptavidina-CPR é acrescentada a cada poço de teste para formar um complexo com o anticorpo biotilado ligado. O conjugado não ligado é removido por lavagem.

Quarto passo: um substrato cromogênico de peroxidase contendo tetrametilbenzidina é acrescentado a cada poço de teste. A estreptavidina-CPR reage com o substrato para gerar um produto colorido. A reação enzimática é interrompida quimicamente e a intensidade da cor é lida a 450nm em um leitor de ELISA. A absorbância é uma função da concentração de NGAL originalmente acrescentado a cada micropoço. Os resultados dos calibradores são usados para construir uma curva a partir da qual as concentrações de NGAL nas amostras foram lidas.

Creatinina - a determinação quantitativa de creatinina no sangue e na urina foi realizada utilizando-se o kit “creatinine Jaffé Gen.2” e os sistemas Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). O ensaio colorimétrico cinético baseia-se no método Jaffé. Em uma solução alcalina, a creatinina forma um complexo amarelo-avermelhado com picrato. A taxa de formação do corante é proporcional à concentração de creatinina na amostra. Os ensaios que utilizam "rate-blanking" minimizam a interferência da bilirrubina. Para corrigir a reação não específica causada pelos cromogênios pseudo-creatinina do soro/plasma, incluindo as proteínas e as cetonas, os resultados para soro ou plasma são corrigidos em $-26 \mu\text{mol/L}$ (-0.3 mg/dL). (39, 40,41)

Ureia - a determinação quantitativa de ureia no sangue e na urina foi realizada utilizando-se o kit “ureal” e os sistemas Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics GmbH,

Mannheim, Alemanha). O ensaio cinético baseia-se na hidrólise da ureia pela urease, dando origem a amônia e carbonato. Na segunda reação, o 2-oxoglutarato reage com a amônia na presença da glutamato desidrogenase e da coenzima NADH, dando origem a L-glutamato. Nesta reação, 2 moles de NADH são oxidadas a NAD⁺ por cada mole de ureia hidrolisada. A taxa de diminuição da concentração de NADH é diretamente proporcional à concentração de ureia na amostra e é medida fotometricamente. (42,43,44,45)

Proteinúria – foi utilizada amostra única para dosagem. A determinação quantitativa de proteínas na urina foi realizada utilizando-se o kit “Total Protein Urine/CSF Gen.3” e os sistemas Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). O ensaio turbidimétrico baseia-se no método descrito por Iwata e Nishikaze, modificado por Luxton, Patel, Keir e Thompson. Neste método, a amostra é pré-incubada numa solução alcalina contendo EDTA, que desnatura a proteína e elimina a interferência provocada pelos ions de magnésio. O cloreto de benzetônio é, então, adicionado, gerando turbidez. O ensaio apresenta uma recuperação diminuída da γ -globulina em comparação com a albumina de cerca de 30%. (46,47,48)

Sódio - a determinação quantitativa de sódio no sangue e urina foi realizada utilizando-se o kit “ISE Sodium Electrode” e os sistemas Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). O ensaio é baseado no método de fotometria de chama e ISE (ion Selective Electrode) indireto.

Potássio - a determinação quantitativa de potássio na urina foi realizada utilizando-se o kit “ISE Potassium Electrode” e os sistemas Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). O ensaio é baseado no método de fotometria de chama e ISE (Ion Selective Electrode) indireto.

Frações de excreção de ureia e sódio – calculadas de acordo com as fórmulas apresentadas na seção Introdução.

3.6 Aspectos éticos

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki. O protocolo foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela Comissão de Normas Éticas do HCFMUSP (CAPPesq) e se encontra registrado na plataforma Brasil do Ministério da Saúde (CAAE: 09137713.4.1001.0068). Cada paciente ou responsável legal recebeu explicações em linguagem clara sobre o estudo e o pesquisador responsável obteve a assinatura do consentimento informado, por escrito, previamente à inclusão.

3.7 Financiamento

O presente estudo é um dos braços do projeto NGAL (Fapesp processo 2013/18214-7), apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

3.8 Análise estatística

Todas as variáveis coletadas foram submetidas a análises descritivas. Para as variáveis categóricas, foram calculadas as frequências absolutas (n) e relativas (%). Para as variáveis numéricas, calculou-se a média, a mediana, o desvio-padrão, os quartis 1 e 3 (que equivalem, respectivamente, aos percentis 25 e 75) e os valores mínimo e máximo.

Para comparar os parâmetros avaliados entre os três grupos adjudicados (pré-renal, SHR e NTA), foram realizados testes de hipóteses. Para variáveis dependentes (parâmetros analisados) categóricas nominais, avaliou-se inicialmente se os dados atendiam ao pressuposto do teste qui-quadrado: frequências esperadas superiores a 5 em pelo menos 80% das células e 100% das células com frequências esperadas superiores a 1 (51). Nos casos em que isso aconteceu, foi utilizado o teste qui-quadrado de independência. Quando esse pressuposto não foi atendido, utilizou-se o teste exato de Fisher. Testes qui-quadrado ou exato de Fisher estatisticamente significativos foram seguidos pela análise dos resíduos padronizados ajustados (resíduos de Pearson) para identificar em quais categorias as frequências observadas diferiam das esperadas. Resíduos fora do intervalo [-1,96; 1,96] foram considerados estatisticamente significativos (52). Para variáveis dependentes numéricas, avaliou-se inicialmente se os dados atendiam ao pressuposto de normalidade do teste ANOVA de uma via. Caso esse pressuposto tenha sido atendido, foi utilizado o teste ANOVA; caso contrário, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para variáveis dependentes categóricas ordinais, foi utilizado o

teste de Kruskal-Wallis. Testes ANOVA estatisticamente significativos foram seguidos pelo teste *post-hoc* de Tukey. Testes Kruskal-Wallis estatisticamente significativos foram seguidos pelo teste *post-hoc* Dunn-Bonferroni.

Dado o impacto do tamanho da amostra no valor de p (53), para todos os testes foram calculadas medidas de tamanho de efeito. Para os testes qui-quadrado e exato de Fisher foi calculado o tamanho de efeito V de Cramer, cuja classificação depende dos graus de liberdade (54). Os graus de liberdade para o V de Cramer correspondem ao valor mínimo entre a quantidade de linhas e a quantidade de colunas da tabela de referência cruzada, menos um. A classificação sugerida por Cohen (54) está descrita na Tabela 1. Para o teste ANOVA, foi calculado o tamanho de efeito ômega-quadrado (ω^2), sugerido como um tamanho de efeito menos enviesado que o eta-quadrado (η^2) (55). O tamanho de efeito ômega-quadrado pode ser classificado como: pequeno ($\omega^2 \geq 0,01$), médio ($\omega^2 \geq 0,06$) ou grande ($\omega^2 > 0,14$) (56). Para o teste de Kruskal-Wallis, foi calculado o tamanho de efeito eta-quadrado baseado na estatística H ($\eta^2_{[H]}$) (57). O tamanho de efeito eta-quadrado pode ser classificado como: pequeno ($\eta^2 \geq 0,01$), médio ($\eta^2 \geq 0,06$) ou grande ($\eta^2 > 0,14$) (56).

Tabela 1 - Classificação sugerida por Cohen (54) para o tamanho de efeito V de Cramer, de acordo com os graus de liberdade (gl).

gl	Irrisório	Pequeno	Médio	Grande
1	< 0,10	< 0,30	< 0,50	$\geq 0,50$
2	< 0,07	< 0,21	< 0,35	$\geq 0,35$
3	< 0,06	< 0,17	< 0,29	$\geq 0,29$
4	< 0,05	< 0,15	< 0,25	$\geq 0,25$
5	< 0,04	< 0,13	< 0,22	$\geq 0,22$

Para o V de Cramer, os graus de liberdade (gl) dependem do tamanho da tabela de referência cruzada, correspondendo ao valor mínimo entre: quantidade de linhas - 1 e quantidade de colunas - 1.

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina de prever os grupos adjudicados, foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Para cada curva ROC, calculou-se a área sob a curva (AUC, do inglês *Area Under Curve*). Além disso,

para cada uma das curvas foram definidos três pontos de corte: 1) baseado no método de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade (58); 2) com menor razão de verossimilhança negativa, utilizado para descartar o diagnóstico (*rule-out*); 3) com maior razão de verossimilhança positiva, utilizado para determinar o diagnóstico (*rule-in*). Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia, razão de verossimilhança positiva (LR+) e razão de verossimilhança negativa (LR-) foram calculados para cada ponto de corte definido (59). As áreas sob a curva de diferentes curvas ROC foram comparadas pelo método não-paramétrico sugerido por DELONG; DELONG; CLARKE-PEARSON. (49)

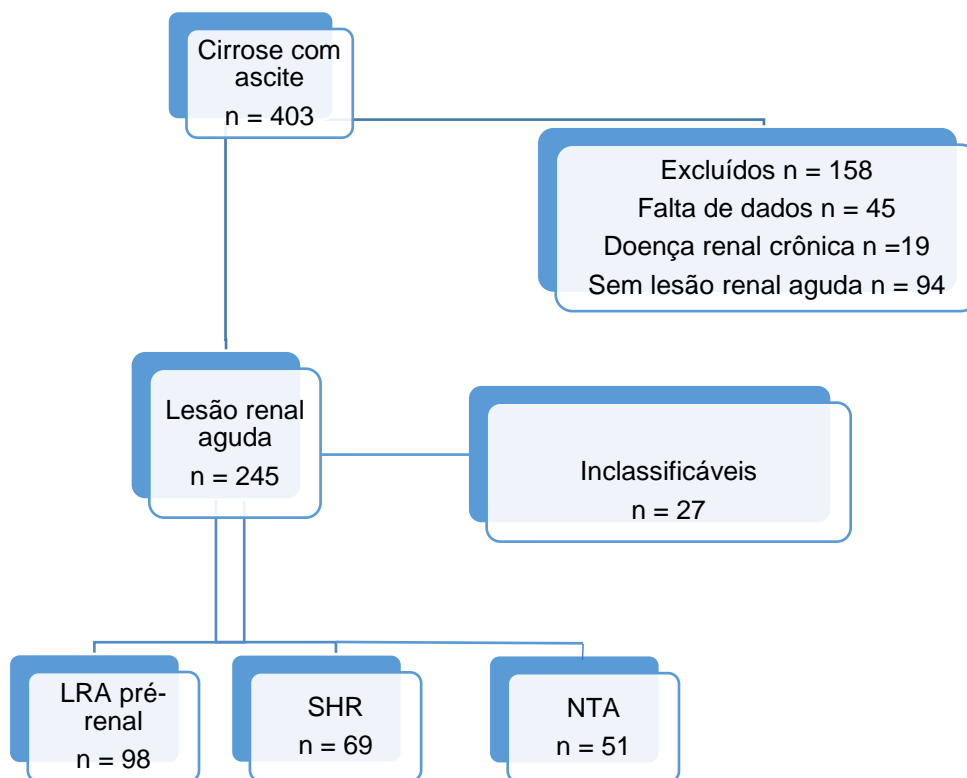
Para avaliar a capacidade preditiva da combinação de preditores, foram construídos modelos de regressão logística binária, com os grupos adjudicados como variável dependente e os preditores tomados dois a dois como variáveis independentes. Para esses modelos, construiu-se também curvas ROC para cálculo da AUC, acurácia, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, LR+ e LR-.

Todas as análises foram conduzidas no software R versão 4.3.0 (60) e consideraram um nível de significância (α) de 5%.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 218 pacientes, classificados segundo a causa da LRA em grupos pré-renal, hepatorenal (SHR) e necrose tubular aguda (NTA). A figura 5 mostra as inclusões e exclusões.

Figura 5 - Inclusões e exclusões



As tabelas 2 a 6 descrevem a casuística do estudo.

Tabela 2 - Estatística descritiva da casuística. N = 218

Variável	n (%)
Idade (anos) (n = 218)	
Média	56,1±10,4
Mediana [Q1 - Q3]	57 [49-63]
Sexo masculino (n = 218)	149 (68,4)
Etiologia (n = 218)	
Álcool	76 (35)
Hepatite C	52 (24)
MASH	49 (23)
Hepatite B	15 (6,9)
Hepatite autoimune	8 (3,7)
Colangite biliar primária	5 (2,3)
Colangite esclerosante primária	4 (1,8)
Outras	9 (0,9)
FC (bpm) (n = 216)	
Média	81 ± 14
Mediana [Q1 - Q3]	80,0 [70,0- 90,0]
PAS (mmHg) (n = 218)	
Média	111 ± 17
Mediana (Q1 - Q3)	110,0 [100,0 - 120,0]
PAD (mmHg) (n = 218)	
Média	67±11
Mediana (Q1 - Q3)	67 [60- 4]
PAM (n = 216)	

Variável	n (%)
Média	83±14
Mediana (Q1 - Q3)	83 [73-90]
Hipertensão arterial (n = 214)	62 (29)
Diabetes (n = 214)	72 (33,7)
Ascite refratária (n = 217)	137 (63,1)
Encefalopatia (n = 218)	107 (49,1)
Grau da encefalopatia (n = 107)	
Grau 1	46 (43)
Grau 2	49 (46)
Grau 3	11 (10,3)
Grau 4	1 (0,9)
Uso de medicações	
Propranolol (n = 215)	94 (43,7)
Furosemida (n = 216)	136 (62,9)
Espironolactona (n = 216)	132 (61,1)

MASH- Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis

Tabela 3 - Características das infecções, CHILD, PUGH e MELD na casuística. N = 218.

Variável	n (%)
Sítio infecção (n = 218)	
Não infectado	66 (30,3)
ITU	29 (13,3)
Pele e partes moles	22 (10,1)
Pneumonia	6 (2,8)

Variável	n (%)
Infecção de corrente sanguínea	5 (2,3)
Peritonite bacteriana secundária	4 (1,8)
Outras	5 (2,3)
Indeterminado	10 (4,6)
Origem infecção (n = 218)	
Não infectado	66 (30,3)
Comunitária	93 (42,7)
Associado a cuidados de saúde	59 (27,1)
Sepse (n = 216)	58 (26,9)
Dias de uso de antibióticos (n = 166)	
Média	7,7±8,3
Mediana [Q1 - Q3]	7,0 [0-10,0]
Child (n = 217)	
A	2 (0,92)
B	66 (30,4)
C	149 (68,7)
Pugh (n = 214)	
Média	10,5±1,8
Mediana (Q1 - Q3)	10,0 [9,0-12,0]
MELD (N=216)	
Média	25 ± 7
Mediana (Q1 - Q3)	24,0[20,0- 30,0]

Variável	n (%)
MELD Na (n = 190)	
Média	27,3±6,2
Mediana (Q1 - Q3)	27,0 [23,0- 31,0]

ITU- infecção do trato urinário; MELD-Model for End-Stage Liver Disease.

Tabela 4 - Características hematológicas e bioquímicas da casuística. N = 218.

Variável	n (%)
Leucócitos (/mm³) (n = 216)	
Média	7.9 ± 6.1
Mediana (Q1 - Q3)	6 [4.0 - 10.1]
Neutrófilos (/mm³) (n = 214)	
Média	6.0 ± 5.3
Mediana (Q1 - Q3)	4.2 [2.6 - 7.8]
Bastões (/mm³) (n = 215)	
Média	148,7 ± 518
Mediana (Q1 - Q3)	0,0 [0,0- 0,0]
Linfócitos (/mm³) (n = 215)	
Média	956,7 ± 685,6
Mediana (Q1 - Q3)	760,0 [465,0 -.205,0]
Índice NL (n = 208)	

Variável	n (%)
Média	7,6 ± 7,7
Mediana (Q1 - Q3)	5,0 [3,0- 9,8]
Plaquetas (mm³) (n = 196)	
Média	105.6 ± 77.3
Mediana (Q1 - Q3)	83.500 [56.000- 125.000]
Leucócitos urinários (/campo) (n = 170)	
Igual ou superior a 10	114 (67,1)
AST (U/L) (n = 191)	
Média	77,1 ± 84,3
Mediana (Q1 - Q3)	52,0 [33,0 - 87,5]
ALT (U/L) (n = 191)	
Média	41,6 ± 49,3
Mediana (Q1 - Q3)	28,0 [17,5- 45,0]
FA (U/L) (n = 186)	
Média	146,2 ± 174,1
Mediana (Q1 - Q3)	112,00 (79,25 - 158,75)
GGT (U/L) (n = 184)	
Média	122,9 ± 135,2
Mediana (Q1 - Q3)	71,5 [41,0-159,5]
Albumina (g/dL) (n = 214)	
Média	2,8 ± 0,7

Variável	n (%)
Mediana (Q1 - Q3)	2,8 [2,4-3,2]
Bilirrubinas (mg/dL) (n = 216)	
Média	6,3 ± 7,9
Mediana (Q1 - Q3)	3,1 [1,7 - 6,9]
INR (n = 216)	
Média	1,92 ± 0,70
Mediana (Q1 - Q3)	1,76 [1,50 - 2,13]
PCR (mg/dL) (n = 195)	
Média	63,4 ± 51,4
Mediana (Q1 - Q3)	47,0 [26,4- 85,9]
Sódio (mEq/L) (n = 218)	
Média	133,7 ± 5,9
Mediana (Q1 - Q3)	134,0 [130,0- 138,0]
Potássio (mEq/L) (n = 216)	
Média	4,6 ± 0,8
Mediana (Q1 - Q3)	4,6 [4,0- 5,1]

AST- aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase; FA-fosfatase alcalina; GGT- gama glutamil transpeptidase; INR- *international normalized ratio*; PCR- proteína C reativa.

Tabela 5 - Características das análises urinárias, renina e noradrenalina da casuística. N = 218.

Variável	n (%)
Ureia (mg/dL) (n = 217)	
Média	93,8 ± 41,8

Variável	n (%)
Mediana (Q1 - Q3)	88,0 [64,0- 114,0]
Creatinina basal (mg/dL) (n = 218)	
Média	0,98 ± 0,29
Mediana (Q1 - Q3)	0,97 [0,76-1,15]
Creatinina de inclusão (mg/dL) (n = 218)	
Média	2,3 ± 0,9
Mediana (Q1 - Q3)	2,1 [1,6- 2,7]
Maior valor de creatinina (mg/dL)(n = 171)	
Média	2,9 ± 1,3
Mediana (Q1 - Q3)	2,6 [1,9-3,6]
Relação ureia/creatinina (n = 172)	
Média	43,1 ± 15,8
Mediana (Q1 - Q3)	39,5 [32,2- 51,4]
CKD-EPI (n = 218)	
Média	72,8 ± 29,3
Mediana (Q1 - Q3)	71,7 [55,4-95,1]
Creatinina urinária (mg/dL) (n = 218)	
Média (DP)	1,56 ± 2,89
Mediana (Q1 - Q3)	1,25 [0,91-1,61]
Ureia urinária (mg/dL) (n = 216)	
Média	12,9 ± 6,1

Variável	n (%)
Mediana (Q1 - Q3)	12,0 [8,0-6,6]
Sódio urinário (mEq/L) (n = 217)	
Média	23,3 ± 20,2
Mediana (Q1 - Q3)	16,0 [10,0-30,0]
Potássio urinário (mEq/L) (n = 218)	
Média	45,7 ± 22,2
Mediana (Q1 - Q3)	42,0 [31,0-56,2]
Relação Na/K urina (n = 218)	
Média	0,77 ± 1,68
Mediana (Q1 - Q3)	0,35 [0,21-0,85]
FENa (%) (n = 217)	
Média	0,47 ± 0,86
Mediana (Q1 - Q3)	0,23 [0,10 - 0,44]
FEUr (%) (n = 216)	
Média	27,5 ± 14,2
Mediana (Q1 - Q3)	25,7 [16,2 - 36,2]
NGAL (µg/L) (n = 212)	
Média	676 ± 1.684
Mediana (Q1 - Q3)	212 [100 –508]
NGAL/Creatinina (n = 212)	
Média	630 ± 1.529

Variável	n (%)
Mediana (Q1 - Q3)	167 [81,4-352,4]
Proteinúria/Creatinina (mg/g) (n = 218)	
Média 44 ¹	0,33 ± 0,46
Mediana (Q1 - Q3)	0,19 [0,10-0,35]
Proteinúria (mg/dL) (n = 218)	
Média	0,35 ± 0,33
Mediana (Q1 - Q3)	0,25 [0,10- 0,40]
Cilindros granulosos (U/campo) (n = 209)	30 (14,4)
Renina (ng/mL) (n = 97)	
Média	10,7 ± 11,8
Mediana (Q1 - Q3)	6,7 [1,22 - 15,9]
Noradrenalina (pg/mL) (n = 111)	
Média	959 ± 686
Mediana (Q1 - Q3)	805 [522-1.188]

A tabela 6 mostra os tipos de progressão da LRA e seus fatores. O emprego de substâncias nefrotóxicas foi responsável por um quarto dos casos. As substâncias implicadas foram vancomicina (n=31), amicacina (n=1), combinação de antibióticos (n=2), meio de contraste iodado (n=16) e combinação de antibiótico e meio de contraste (n=3)

Tabela 6 – Progressão da LRA, transplante hepático e óbitos na casuística. N = 218.

Variável	n (%)
ICA AKI estágio inicial (n = 218)	
1	94 (43,5)
2	74 (34)
3	51 (23,5)
Fator de progressão HDA (n = 218)	41 (18,8)
Fator de progressão choque (n = 218)	57 (26,2)
Tipo de choque (n = 44)	
Séptico	27 (61,4)
Hemorrágico	17 (38,6)
Fator de progressão nefrotoxinas (n = 217)	56 (25,8)
Tipo de nefrotoxina (n = 53)	
Antibióticos	34 (64%)
Contraste iodado	16 (30,2)
ambos	3 (5,6%)
Resposta a albumina (n = 184)	83 (45,1)
Óbito em 30 dias (n = 215)	
Desconhecido	11 (5,1)
Transplante em 30 dias (n = 215)	10 (4,7)
Óbito em 90 dias (n = 215)	
Desconhecido	15 (6,9)
Transplante em 90 dias (n = 215)	15 (7,0)

4.1 Grupos e concordância entre o diagnóstico inicial e final da causa de LRA

213 pacientes foram comparados em relação à concordância entre o diagnóstico inicial da causa da LRA (estabelecida pelo médico da Emergência) e o diagnóstico final adjudicado (estabelecida pelo painel de especialistas). Sete pacientes não tinham diagnóstico inicial estabelecido e não puderam ser comparados. Observou-se concordância de 86,85%. De acordo com a classificação de LANDIS; KOCH (61) a concordância entre esses grupos é substancial ($\kappa = 0,742$; $p < 0,001$). Esses resultados estão detalhados na Tabela 7.

Tabela 7 - Frequências absoluta (n) e relativa (%) de pacientes alocados nos grupos adjudicados de acordo com os seus grupos iniciais. N = 218.

Variável	Grupos adjudicados		
	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)
Grupos iniciais (n = 213)			
Pré-renal	3 (5,8)	87 (88,7)	4 (5,8)
SHR	4 (7,8)	3 (3)	56 (81,1)
NTA	42 (82,3)	3 (3,0)	4 (5,8)

4.1.2 Comparações entre os grupos adjudicados

As variáveis coletadas foram comparadas entre os três grupos adjudicados por testes de hipóteses. Esses resultados estão detalhados na Tabela 8.

Tabela 8 - Fatores associados a Grupos adjudicados. N = 218.

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Diagnóstico - n (%)				0,003 ¹	0,231

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Definitivo	35 (68,6)*	87 (88,7)	61 (88,4)		
Provável	16 (31,3)*	11 (11,2)	8 (11,5)		
Idade (anos)				0,803 ²	0,000
Média (DP)	56,6 (9,8)	56,2 (10,1)	55,4 (11,2)		
Mediana (Q1 - Q3)	57,00 (50,5 - 63,0)	56,50 (50,0 - 63,7)	57,00 (47,0 - 62,0)		
Sexo - n (%)				0,165 ¹	0,129
Masculino	40 (78,4)	66 (67,3)	43 (62,3)		
Etiologia - n (%)				0,058 ³	0,257
BuddChiari	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,9)		
CBP	2 (3,9)	2 (2,0)	1 (1,4)		
CBS	1 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,4)		
CEP	1 (1,9)	1 (1,0)	2 (2,9)		
HAI	1 (1,9)	6 (6,1)	1 (1,4)		
Hemocromatose	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)		
MASH	14 (27,4)	23 (23,4)	12 (17,3)		
OH	22 (43,1)	31 (31,6)	23 (33,3)		
Outra	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)		
VHB	3 (5,8)	2 (2,0)	10 (14,4)		
VHC	6 (11,7)	29 (29,5)	17 (24,6)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Sítio infecção - n (%)				0,295 ³	0,207
ICS	2 (3,9)	1 (1,0)	2 (2,9)		
Indeterminado	2 (3,9)	6 (6,1)	2 (2,9)		
ITU	13 (25,4)	9 (9,1)	7 (10,1)		
Não infectado	13 (25,4)	28 (28,5)	25 (36,2)		
Outra	1 (1,9)	3 (3,0)	1 (1,4)		
Pele e partes moles	3 (5,8)	12 (12,2)	7 (10,1)		
PBE	15 (29,4)	37 (37,7)	19 (27,5)		
PBS	1 (1,9)	1 (1,0)	2 (2,9)		
Pneumonia	1 (1,9)	1 (1,0)	4 (5,8)		
Origem infecção - n (%)				0,293 ¹	0,107
ACS	13 (25,4)	24 (24,4)	22 (31,8)		
Comunitária	25 (49,0)	46 (46,9)	22 (31,8)		
Não infectado	13 (25,4)	28 (28,5)	25 (36,2)		
Sepse - n (%)	16 (32,0)	24 (24,7)	18 (26,0)	0,633 ¹	0,065
Tempo de antibióticos				0,145 ⁴	0,011
Mediana (Q1 - Q3)	8,00 (4,75 - 13,25)	6,00 (0,00 - 10,00)	7,00 (0,00 - 9,00)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Média (DP)	11,20 (12,76)	6,86 (6,04)	6,25 (5,77)		
FC (bpm)				0,784 ⁴	-0,007
Mediana (Q1 - Q3)	80 (70 - 88)	79 (72- 89)	82 (70 - 91)		
Média (DP)	80,14 (14,99)	80,45 (14,03)	81,59 (14,33)		
PAS (mmHg)				0,292 ²	0,002
Média (DP)	106,6 (18,6)	110,8 (16,1)	110,8 (15,3)		
Mediana (Q1 - Q3)	102 (95,5 - 120)	110 (100 - 120)	110 (100 - 120)		
PAD (mmHg)				0,044 ⁴	0,020
Mediana (Q1 - Q3)	60,0 (60,0 - 70,0) a	67,0 (60,0 - 71,7) ab	70,0 (61,0 - 76,0) b		
Média (DP)	64,8 (12,4)	66,8 (11,1)	69,4 (10,7)		
PAM				0,060 ⁴	0,017
Mediana (Q1 - Q3)	76 (70 - 91)	83 (75 - 90)	83,6 (76 - 90)		
Média (DP)	79,9 (16)	82,63 (12)	84,84 (13)		
Hipertensão - n (%)	17 (34)	28 (29,4)	17 (24,6)	0,534 ¹	0,077
Diabetes - n (%)	17 (34)	38 (40)	17 (24,6)	0,121 ¹	0,141
Encefalopatia - n (%)	29 (56,8)	44 (44,9)	34 (49,2)	0,382 ¹	0,094

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Grau da encefalopatia				0,918 ⁴	0,018
n (%)					
Grau 1	13 (44,8)	20 (45,4)	13 (38,2)		
Grau 2	12 (41,3)	19 (43,1)	18 (52,9)		
Grau 3	3 (10,3)	5 (11,3)	3 (8,8)		
Grau 4	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)		
Ascite refratária - n (%)	28 (54,9)	56 (57,1)	53 (77,9)*	0,009 ¹	0,208
Child				0,028 ⁴	0,024
n (%)					
A	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,4)		
B	7 (13,7)	35 (35,7)	24 (35,2)		
C	43 (84,3)	63 (64,2)	43 (63,2)		
Pugh				0,007 ⁴	0,037
Mediana (Q1 - Q3)	12 (10 - 12) a	10 (9 - 11) b	10 (9 - 12) ab		
Média (DP)	11,16 (1,76)	10,23 (1,77)	10,40 (1,93)		
MELD				< 0,001 ²	0,094
Média (DP)	28,6 (7) c	23 (6,4) b	25,72 (6,6) a		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Mediana (Q1 - Q3)	29 (23,5 - 33)	22 (19 - 27)	25 (21 - 29)		
MELD Na				< 0,001 ²	0,112
Média (DP)	30,5 (6,4) a	25,2 (5,7) b	27,8 (5,3) a		
Mediana (Q1 - Q3)	30,5 (28 - 35)	25 (22 - 29)	28 (24 - 31)		
propranolol - n (%)	23 (45,1)	45 (46,3)	26 (38,8)	0,613 ¹	0,067
furosemida - n (%)	32 (62,7)	61 (62,2)	43 (64,1)	0,968 ¹	0,017
espironolactona - n (%)	32 (62,7)	60 (61,2)	40 (59,7)	0,945 ¹	0,023
Leucócitos				0,026 ⁴	0,025
Mediana (Q1 - Q3)	8720 (4670 - 12200) a	5950 (4210 - 8770) ab	5320 (3775 - 8435) b		
Média (DP)	10427,9 (8638,7)	7361 (4747,37)	7009,26 (5125,68)		
Neutrófilos				0,009 ⁴	0,035
Mediana (Q1 - Q3)	7120 (3043 - 9927) a	4210 (2657 - 6892) ab	3805 (2192 - 6125) b		
Média (DP)	8324 (7746)	5476 (3890)	5120 (4485)		
Bastões				0,027 ⁴	0,025

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Mediana (Q1 - Q3)	0,00 (0,00 - 135,9) a	0,00 (0,00 - 0,00) ab	0,00 (0,00 - 0,00) b		
Média (DP)	266 (640,2)	137,4 (569,98)	78,6 (276,14)		
Linfócitos				0,873 ⁴	0,008
Mediana (Q1 - Q3)	700 (477,5 - 1507,5)	800 (460 - 1200)	720 (497,5 - 1152,5)		
Média (DP)	1077,6 (888,4)	934 (612)	899,85 (610)		
Índice NL				0,166 ⁴	0,008
Mediana (Q1 - Q3)	6,65 (3,00 - 11,75)	5,00 (3,21 - 8,00)	5,00 (3,00 - 8,00)		
Média (DP)	11,21 (12,40)	6,73 (5,11)	6,44 (5,37)		
Plaquetas				0,265 ⁴	0,003
Mediana (Q1 - Q3)	92000 (56000,00 - 139000,00)	76500 (51000,00 - 123000,00)	91000 (66500,00 - 120500,00)		
Média (DP)	117042 (92078,88)	92573 (56678,65)	113567 (86311,84)		
Leucócitos urinários - n (%)				0,335 ¹	0,113
Igual ou superior a 10	23 (57,5)	55 (70,5)	36 (69,2)		
Inferior a 10	17 (42,5)	23 (29,4)	16 (30,7)		
AST				0,163 ⁴	0,009

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Mediana (Q1 - Q3)	60,0 (39,5 - 113,5)	48,5 (30 - 84,7)	50 (34 - 76,2)		
Média (DP)	94,72 (98,90)	75,32 (89,05)	67,82 (65,52)		
ALT				0,121 ⁴	0,012
Mediana (Q1 - Q3)	32 (22,5 - 57,5)	25,5 (18 - 44)	25,5 (17 - 42)		
Média (DP)	47,5 (40,8)	38,5 (35,6)	41,4 (66,3)		
FA				0,247 ⁴	0,004
Mediana (Q1 - Q3)	128,5 (85 - 181,2)	107 (77,5 - 159,5)	108 (86 - 154)		
Média (DP)	210 (327,6)	124,9 (69,5)	130,7 (97,0)		
GGT				0,314 ⁴	0,002
Mediana (Q1 - Q3)	90,5 (49,7 - 185,2)	68 (37 - 130,5)	73 (41 - 167)		
Média (DP)	164,1 (185,9)	109,5 (124,9)	112,1 (99,8)		
Albumina				< 0,001 ²	0,069
Média (DP)	2,5 (0,6) b	2,8 (0,6) b	3 (0,6) a		
Mediana (Q1 - Q3)	2,6 (2,1 - 3)	2,8 (2,4 - 3,1)	3 (2,6 - 3,5)		
Bilirrubinas				0,003 ⁴	0,047
Mediana (Q1 - Q3)	4,6 (2,7 - 13,5) a	2,9 (1,55 - 6,6) b	2,7 (1,4 - 4,6) b		
Média (DP)	10,1 (10,7)	4,9 (5,2)	5,4 (7,6)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
INR				0,307 ⁴	0,002
Mediana (Q1 - Q3)	1,8 (1,5 - 2,1)	1,6 (1,4 - 2)	1,8 (1,5 - 2,2)		
Média (DP)	2 (1)	1,8 (0,6)	1,8 (0,4)		
PCR				0,008 ⁴	0,040
Mediana (Q1 - Q3)	70,1 (34,6 - 88,6) a	54,9 (26,1 - 85,8) ab	34 (21 - 56,4) b		
Média (DP)	76,8 (58)	64,8 (48,7)	51,7 (47,7)		
Sódio				0,597 ⁴	0,004
Mediana (Q1 - Q3)	134 (130,5 - 138)	135 (130,2 - 138)	134 (129 - 137)		
Média (DP)	134 (5,3)	133,9 (5,7)	133 (6,4)		
Potássio				0,269 ²	0,003
Média (DP)	4,4 (0,9)	4,5 (0,8)	4,7 (0,7)		
Mediana (Q1 - Q3)	4,6 (3,9 - 5,1)	4,5 (3,9 - 5)	4,7 (4,2 - 5,1)		
Ureia				< 0,001 ⁴	0,060
Mediana (Q1 - Q3)	105 (75,5 - 131) a	75 (59 - 95) b	94 (72 - 123) a		
Média (DP)	106,2 (47,5)	83,6 (37,4)	99,1 (40,3)		
Creatinina basal				< 0,001 ⁴	0,061

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Mediana (Q1 - Q3)	0,96 (0,7 - 1,2) ab	0,9 (0,7 - 1) a	1 (0,8 - 1,2) b		
Média (DP)	1 (0,4)	0,9 (0,2)	1 (0,2)		
Creatinina de inclusão				< 0,001 ⁴	0,157
Mediana (Q1 - Q3)	2,5 (1,7 - 3,6) a	1,7 (1,4 - 2,2) b	2,4 (1,9 - 2,9) a		
Média (DP)	2,7 (1,14)	1,9 (0,6)	2,5 (0,7)		
Maior valor de creatinina à internação				< 0,001 ⁴	0,348
Mediana (Q1 - Q3)	3,6 (2,3 - 4,6) a	1,9 (1,5 - 2,3) b	3,2 (2,6 - 3,9) a		
Média (DP)	3,6 (1,4)	2 (0,7)	3,4 (1,2)		
Relação ureia/creatinina				0,300 ⁴	0,002
Mediana (Q1 - Q3)	36,7 (32 - 48,2)	40,1 (35,6 - 52,3)	38,5 (31,4 - 52)		
Média (DP)	41,1 (13,5)	45,3 (17,2)	41,7 (15,2)		
CKD-EPI				0,044 ²	0,020
Média (DP)	74,4 (29) ab	77 (27,8) a	65,7 (30,5) b		
Mediana (Q1 - Q3)	75,2 (56,7 - 96,4)	77,9 (58,6 - 97,2)	66,4 (40,4 - 83,4)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Creatinina urinária				< 0,001 ⁴	0,140
Mediana (Q1 - Q3)	0,9 (0,6 - 1,1) a	1,3 (0,91 - 1,7) b	1,4 (1 - 1,8) b		
Média (DP)	1,7 (5,8)	1,45 (0,7)	1,58 (0,7)		
Ureia urinária				< 0,001 ⁴	0,122
Mediana (Q1 - Q3)	8,4 (6,4 - 12,5) a		10,9 (8,10 - 14,4) a		
Média (DP)	9,8 (5,5)	15,1 (6,3)	11,9 (4,9)		
Sódio urinário				< 0,001 ⁴	0,279
Mediana (Q1 - Q3)	42 (22 - 5) a	16 (10 - 2) b	10 (8 - 16) c		
Média (DP)	42,5 (25,5)	20,1 (15,6)	13,5 (8,8)		
Potássio urinário				0,142 ⁴	0,009
Mediana (Q1 - Q3)	42 (28,5 - 51,5)	39 (31- 50,7)	46 (34 - 63)		
Média (DP)	43 (21,2)	44,3 (22,5)	49,4 (22)		
Relação Na/K urina				< 0,001 ⁴	0,204
Mediana (Q1 - Q3)	1 (0,4 - 1,7) a	0,3 (0,2 - 0,7) b	0,2 (0,1 - 0,3) c		
Média (DP)	1,7 (3,1)	0,5 (0,6)	0,3 (0,2)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
FENa				< 0,001 ⁴	0,312
Mediana (Q1 - Q3)	0,6 (0,43 - 1,33) a	0,1 (0,08 - 0,33) b	0,1 (0,09 - 0,25) b		
Média (DP)	1,1 (1,4)	0,3 (0,5)	0,2 (0,1)		
FEUr				0,010 ⁴	0,034
Mediana (Q1 - Q3)	25 (19 - 43,7) ab	28,8 (20,6 - 37,8) a	21,5 (12,4 - 32,2) b		
Média (DP)	29,3 (15,7)	29,2 (13,3)	23,5 (13,7)		
NGAL				< 0,001 ⁴	0,204
Mediana (Q1 - Q3)	972,5 (274,4 - 2660,8) a	152,4 (77,2 - 278,3) b	207,6 (116,1 - 415,4) b		
Média (DP)	1985,6 (3092,9)	218,3 (251,9)	347,4 (406,3)		
NGAL/ Creatinina (µg/g)				< 0,001 ⁴	0,284
Mediana (Q1 - Q3)	1053,2 (272,1 - 2576,7) a	118,2 (59,2 - 210,5) b	152,3 (91,3 - 260,7) b		
Média (DP)	2029,9 (2688,7)	172,3 (243,3)	234,6 (274,0)		
Proteinúria/ Creatinina				< 0,001 ⁴	0,251
Mediana (Q1 - Q3)	0,5 (0,3 - 1) a	0,1 (0 - 0,2) b	0,1 (0,1 - 0,2) b		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Média (DP)	0,7 (0,7)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)		
Proteinúria				< 0,001 ⁴	0,101
Mediana (Q1 - Q3)	0,5 (0,2 - 0,9) a	0,2 (0,1 - 0,3) b	0,2 (0,1 - 0,4) b		
Média (DP)	0,6 (0,4)	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)		
Cilindros granulosos - n (%)	12 (24)	11 (12,2)	7 (10,1)	0,078 ¹	0,156
Renina				0,935 ⁴	0,020
Mediana (Q1 - Q3)	6,1 (0,6 - 18,4)	6,7 (1,7 - 14,5)	7,4 (1,9 - 15,8)		
Média (DP)	11,7 (14,3)	9,8 (10,1)	0,7 (11,5)		
Noradrenalina				0,067 ⁴	0,031
Mediana (Q1 - Q3)	602 (433- 1163)	769 (566,00 - 1091,00)	985 (582,00 - 1468,50)		
Média (DP)	907,3 (887,7)	861,5 (533,6)	1106,1 (656,2)		
ICA inicial					
AKI					
1	13	57	23		
2	15	31	28		
3	23	10	18		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Tipo de progressão ^{5,6}	n = 46 (%)	n = 85 (%)	n = 65 (%)		
Regressão completa	8 (17,39)	63 (74,11)	18 (27,69)		
Regressão parcial	9 (19,57)	5 (5,88)	9 (13,84)		
Estável	13 (28,26)	9 (10,58)	11 (16,92)		
Progressão seguida por regressão	5 (10,87)	4 (4,7)	9 (13,84)		
Progressão sem regressão	11 (23,91)	4 (4,7)	18 (27,69)		
Fator de progressão HDA -	15 (29,4)*	12 (12,24)*	14 (20,29)	0,037 ¹	0,174
Fator de progressão choque	23 (45,1)*	12 (12,24)*	22 (31,88)	< 0,001 ¹	0,306
Tipo de choque				0,465 ¹	0,187
Hemorrágico	5 (27,7)	4 (44,4)	8 (47,0)		
Séptico	13 (72,2)	5 (55,5)	9 (52,9)		
Fator de progressão nefrotoxinas	20 (40)*	16 (16,3)*	20 (28,9)	0,006 ¹	0,217

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Tipo de nefrotoxina				0,317 ³	0,356
Amicacina	1 (5,2)	0 (0)	0 (0)		
Colistina e vancomicina	1 (5,2)	0 (0)	0 (0)		
Contraste	3 (15,7)	6 (37,5)	7 (38,8)		
Contraste e colistina	1 (5,2)	0 (0)	0 (0)		
Contraste e vancomicina	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)		
Polimixina e vancomicina	1 (5,2)	0 (0)	0 (0)		
Vancomicina	12 (63,1)	10 (62,5)	9 (50)		
Resposta albumina	9 (2)*	74 (93,6)*	0 (0)*	< 0,001 ¹	0,860
Óbito em 30 dias	26 (52)*	16 (16,3)*	28 (41,7)	< 0,001 ³	0,231
Desconhecido	2 (4)	6 (6,1)	3 (4,4)		
Transplante em 30 dias	2 (4)	4 (4)	4 (5,9)	0,912 ³	0,042
Óbito em 90 dias -	31 (62)*	33 (33,6)*	39 (58,2)*	< 0,001 ³	0,223
Desconhecido	5 (10)	6 (6,1)	4 (5,9)		

Variável	NTA (n = 51)	Pré-renal (n = 98)	SHR (n = 69)	p	E
Transplante em 90 dias	2 (4)	9 (9,1)	4 (5,9)	0,547 ³	0,084

1. Teste qui-quadrado de independência; 2. ANOVA de uma via; 3. Teste exato de Fisher; 4. Teste de Kruskal-Wallis; TE = Tamanho de efeito. Foram calculados os seguintes tamanhos de efeito: ω^2 , para o teste ANOVA de uma via; $\eta^2_{[H]}$, para o teste de Kruskal-Wallis; V de Cramer, para os testes exato de Fisher e qui-quadrado de independência. * indica células nas quais os valores esperados diferem estatisticamente dos observados. Letras distintas indicam grupos que diferem estatisticamente entre si ($p < 0,05$); 5. Regressão completa: creatinina voltou para até 0,3 do basal; Regressão parcial: queda de pelo menos um estágio, mas valor final da creatinina $> 0,3$ acima do basal; Estável: não mudou o estágio; Progressão seguida por regressão: progressão de pelo menos um estágio, com queda de pelo menos um estágio após; Progressão sem regressão: progressão de pelo menos um estágio, sem queda de estágio após; 6. O n difere do total por não haver dados para avaliar a progressão nos restantes.

4.2 Curvas ROC para preditores de NTA

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina de predizer se o paciente pertence ou não ao grupo NTA, foram construídas curvas ROC.

4.2.1 Curva ROC para FENa como preditor de NTA versus Não-NTA

Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de NTA estão detalhados na Tabela 9 e representados nas Figuras 6 e 7.

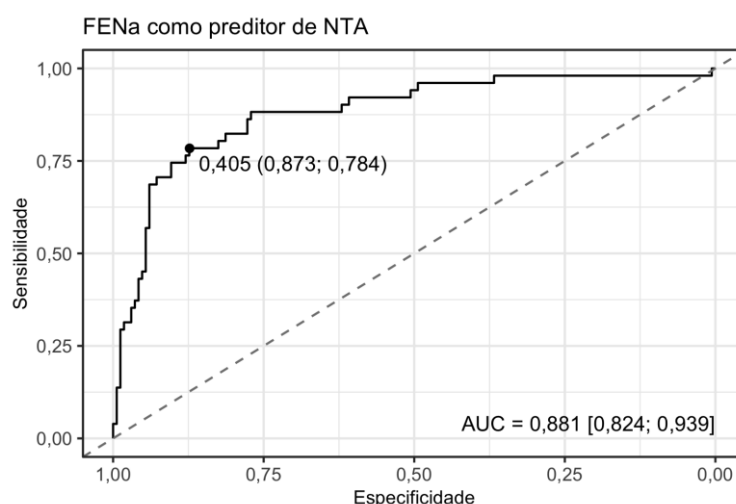
Tabela - 9 Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de FENa. N = 217.

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Área sob a curva (AUC)	0,881 [0,824; 0,939]; p < 0,001	0,881 [0,824; 0,939]; p < 0,001	0,881 [0,824; 0,939]; p < 0,001
Ponto de corte	0,108	0,405	1,239
Acurácia	0,512 [0,456; 0,567]	0,853 [0,802; 0,899]	0,825 [0,793; 0,857]
Especificidade	0,367 [0,295; 0,440]	0,873 [0,819; 0,922]	0,988 [0,970; 1,000]

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Sensibilidade	0,980 [0,941; 1,000]	0,784 [0,667; 0,883]	0,294 [0,176; 0,431]
VPN	0,984 [0,948; 1,000]	0,930 [0,896; 0,962]	0,820 [0,796; 0,849]
VPP	0,323 [0,298; 0,352]	0,656 [0,562; 0,759]	0,889 [0,714; 1,000]
LR-	0,053 [0,008; 0,375]	0,247 [0,146; 0,418]	0,714 [0,598; 0,854]
LR+	1,550 [1,372; 1,752]	6,200 [4,054; 9,482]	24,412 [5,774; 103,208]

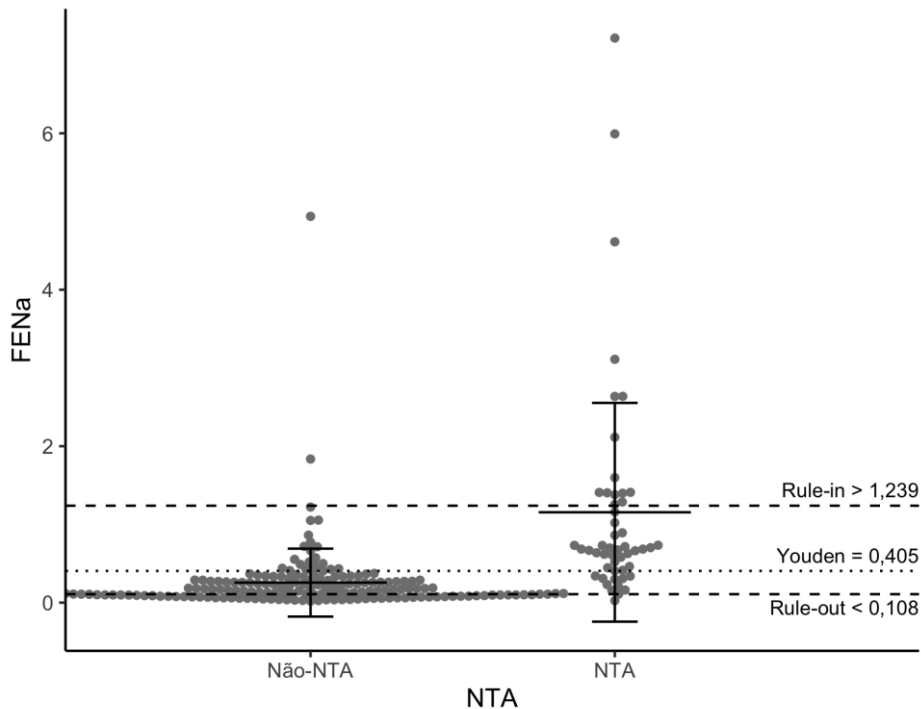
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; *Rule-out* = ponto de corte com menor LR-; *Rule-in* = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 6 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 7 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

4.2.2 Curva ROC para FEUr como preditor de NTA versus Não-NTA

Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de NTA estão detalhados na tabela 10 e representados nas Figuras 8 e 9.

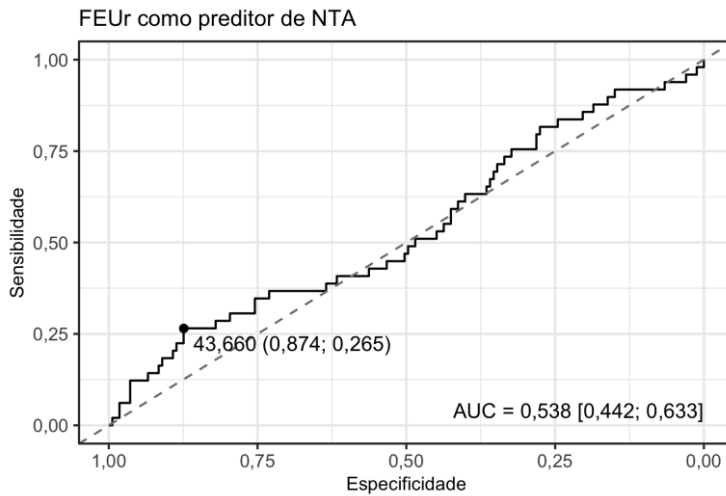
Tabela 10 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 216.

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Área sob a curva (AUC)	0,538 [0,442; 0,633]; p = 0,437	0,538 [0,442; 0,633]; p = 0,437	0,538 [0,442; 0,633]; p = 0,437
Ponto de corte	11,092	43,660	50,748

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Acurácia	0,324 [0,278; 0,370]	0,736 [0,685; 0,787]	0,773 [0,741; 0,806]
Especificidade	0,150 [0,096; 0,210]	0,874 [0,820; 0,922]	0,964 [0,934; 0,988]
Sensibilidade	0,918 [0,837; 0,980]	0,265 [0,143; 0,388]	0,122 [0,041; 0,224]
VPN	0,867 [0,735; 0,968]	0,802 [0,776; 0,833]	0,789 [0,772; 0,810]
VPP	0,241 [0,222; 0,259]	0,382 [0,242; 0,542]	0,500 [0,200; 0,800]
LR-	0,545 [0,199; 1,492]	0,840 [0,703; 1,004]	0,910 [0,817; 1,015]
LR+	1,080 [0,972; 1,200]	2,110 [1,142; 3,899]	3,408 [1,151; 10,095]

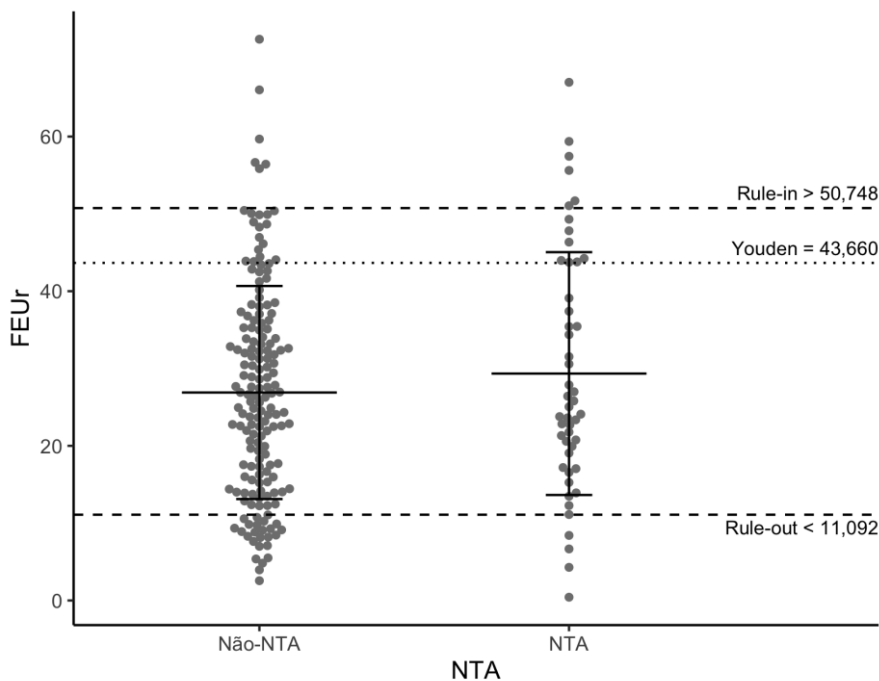
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; *Rule-out* = ponto de corte com menor LR-; *Rule-in* = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FEÚr, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 8 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 9 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

4.2.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de NTA versus Não-NTA

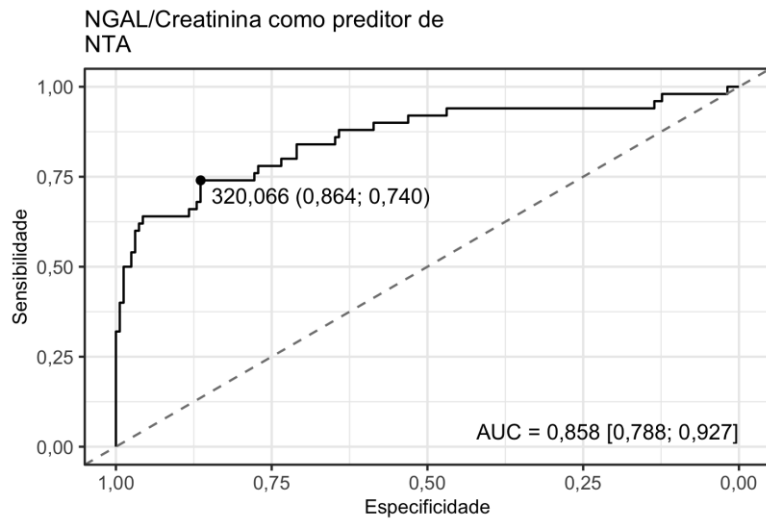
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina como preditor de NTA estão detalhados na Tabela 11 e representados nas Figuras 10 e 11.

Tabela 11 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$). N = 212.

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Área sob a curva (AUC)	0,858 [0,788; 0,927]; p < 0,001	0,858 [0,788; 0,927]; p < 0,001	0,858 [0,788; 0,927]; p < 0,001
Ponto de corte	118,265	320,066	1.540,344
Acurácia	0,580 [0,519; 0,642]	0,835 [0,783; 0,882]	0,854 [0,821; 0,887]
Especificidade	0,469 [0,395; 0,549]	0,864 [0,809; 0,914]	0,994 [0,981; 1,000]
Sensibilidade	0,940 [0,860; 1,000]	0,740 [0,620; 0,860]	0,400 [0,280; 0,540]
VPN	0,964 [0,914; 1,000]	0,915 [0,881; 0,952]	0,843 [0,816; 0,874]
VPP	0,355 [0,319; 0,392]	0,632 [0,534; 0,736]	0,957 [0,850; 1,000]
LR-	0,128 [0,042; 0,388]	0,301 [0,188; 0,482]	0,604 [0,481; 0,757]
LR+	1,771 [1,508; 2,080]	5,449 [3,574; 8,308]	64,800 [8,918; 470,840]

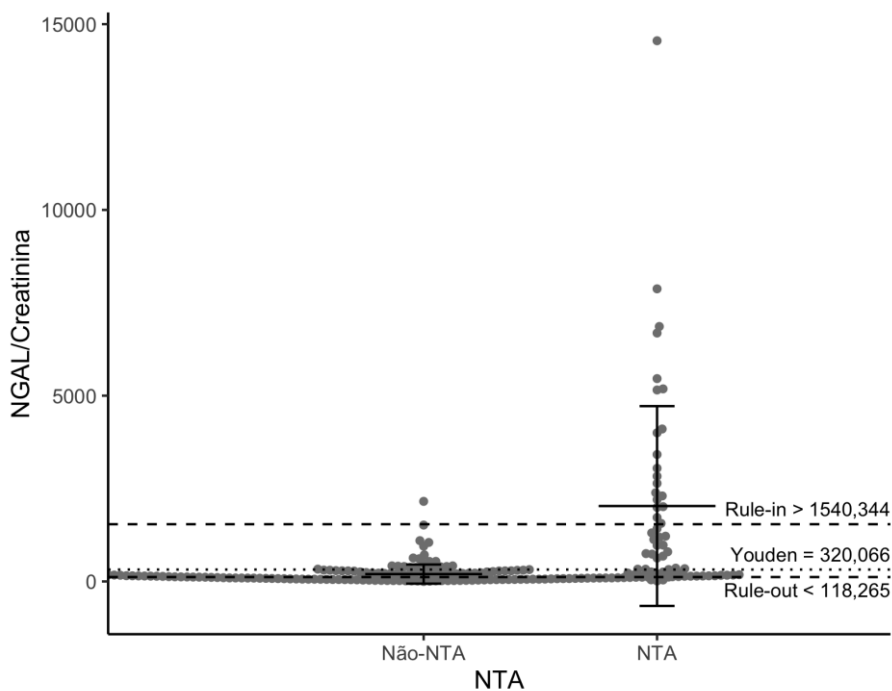
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 10 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

Figura 11 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de acordo com NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Não-NTA.

4.2.4 Comparação entre os possíveis preditores de NTA

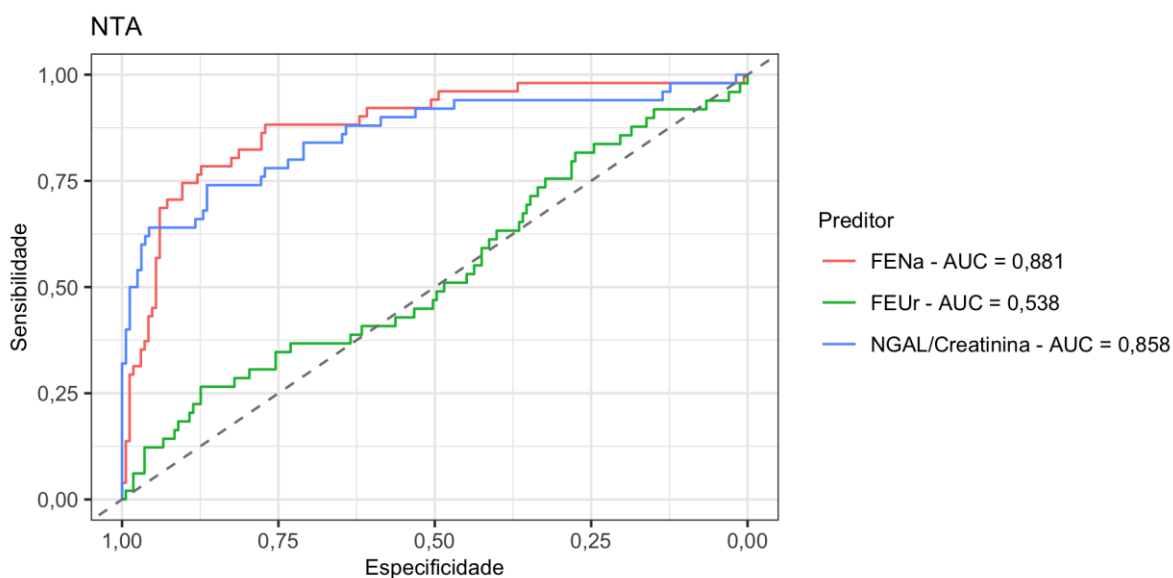
Esses resultados estão detalhados na Tabela 12 e representados na Figura 12.

Tabela 12 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218.

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa versus FEUr	-7,514	< 0,001	< 0,001
FENa versus NGAL/Creatinina	-0,578	0,563	1,000
FEUr versus NGAL/Creatinina	4,974	< 0,001	< 0,001

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 12 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de NTA. AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr, NGAL/Creatinina, respectivamente.



4.3 Curvas ROC para preditores de SHR

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina de prever se o paciente pertence ou não ao grupo SHR, foram construídas curvas ROC.

4.3.1 Curva ROC para FENa como preditor de SHR versus Não-SHR

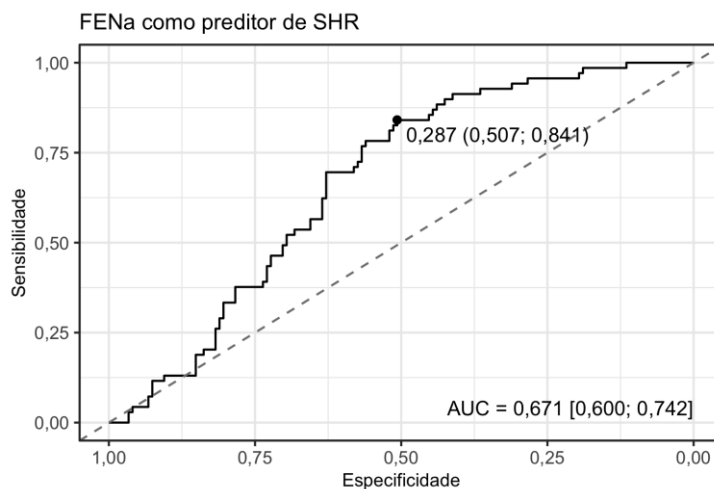
Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de SHR estão detalhados na Tabela 13 e representados nas Figuras 13 e 14.

Tabela 13 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de FENa. N = 217.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,671 [0,600; 0,742]; p < 0,001	0,671 [0,600; 0,742]; p < 0,001	0,671 [0,600; 0,742]; p < 0,001
Ponto de corte	0,207	0,287	0,725
Acurácia	0,650 [0,590; 0,714]	0,613 [0,553; 0,677]	0,442 [0,401; 0,488]
Especificidade	0,628 [0,547; 0,703]	0,507 [0,426; 0,588]	0,189 [0,128; 0,257]
Sensibilidade	0,696 [0,594; 0,797]	0,841 [0,754; 0,928]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,815 [0,759; 0,873]	0,872 [0,807; 0,934]	0,968 [0,885; 1,000]
VPP	0,465 [0,405; 0,536]	0,442 [0,400; 0,496]	0,361 [0,344; 0,382]
LR-	0,484 [0,332; 0,707]	0,315 [0,179; 0,553]	0,077 [0,011; 0,552]
LR+	1,872 [1,442; 2,431]	1,704 [1,405; 2,067]	1,215 [1,119; 1,321]

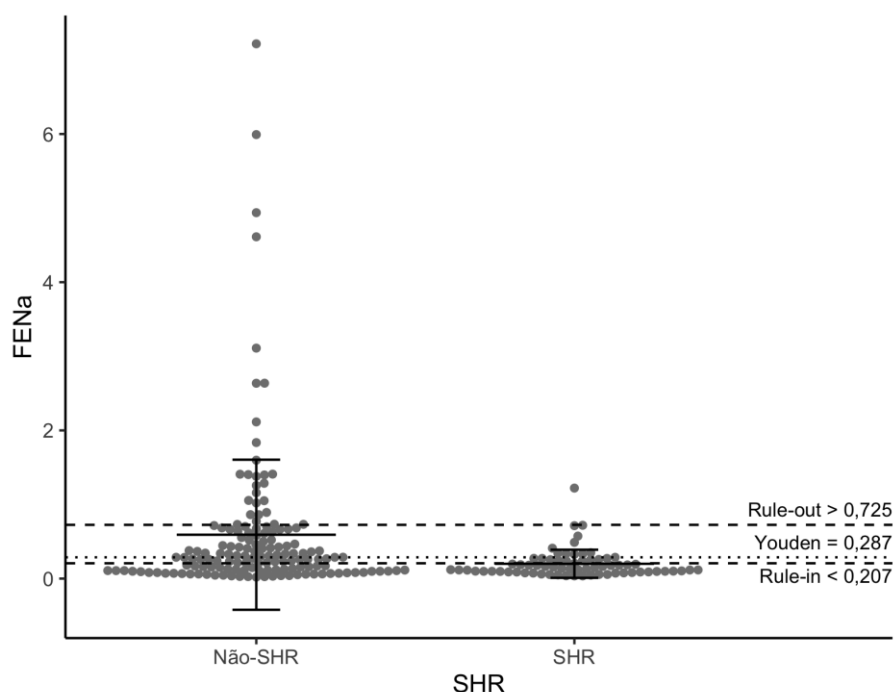
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Não-SHR apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 13 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de SHR.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não-SHR apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 14 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com SHR.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Não-SHR apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.3.2 Curva ROC para FEUr como preditor de SHR versus Não-SHR

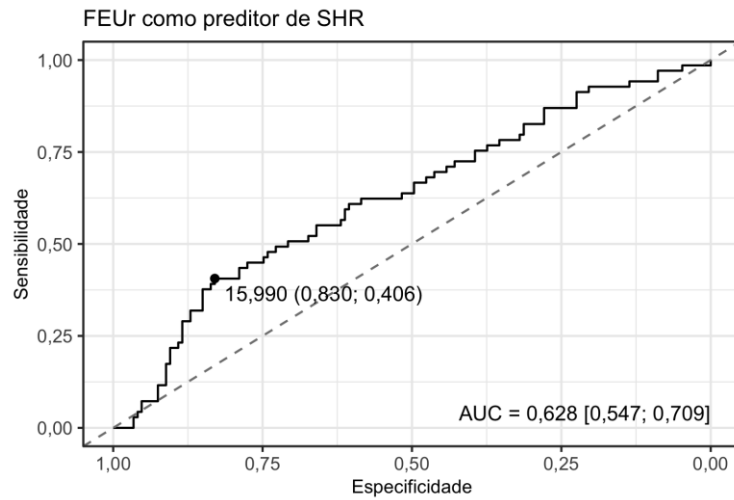
Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de SHR estão detalhados na Tabela 14 e representados nas Figuras 15 e 16.

Tabela 14 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de FEUr. N = 216.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,628 [0,547; 0,709]; p = 0,002	0,628 [0,547; 0,709]; p = 0,002	0,628 [0,547; 0,709]; p = 0,002
Ponto de corte	14,832	15,990	56,140
Acurácia	0,699 [0,644; 0,750]	0,694 [0,639; 0,750]	0,347 [0,324; 0,375]
Especificidade	0,850 [0,789; 0,905]	0,830 [0,769; 0,891]	0,048 [0,020; 0,088]
Sensibilidade	0,377 [0,261; 0,493]	0,406 [0,290; 0,522]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,744 [0,709; 0,783]	0,748 [0,711; 0,789]	0,889 [0,600; 1,000]
VPP	0,542 [0,422; 0,667]	0,529 [0,417; 0,644]	0,327 [0,317; 0,338]
LR-	0,733 [0,603; 0,891]	0,716 [0,581; 0,882]	0,304 [0,038; 2,426]
LR+	2,518 [1,542; 4,112]	2,386 [1,510; 3,769]	1,035 [0,988; 1,084]

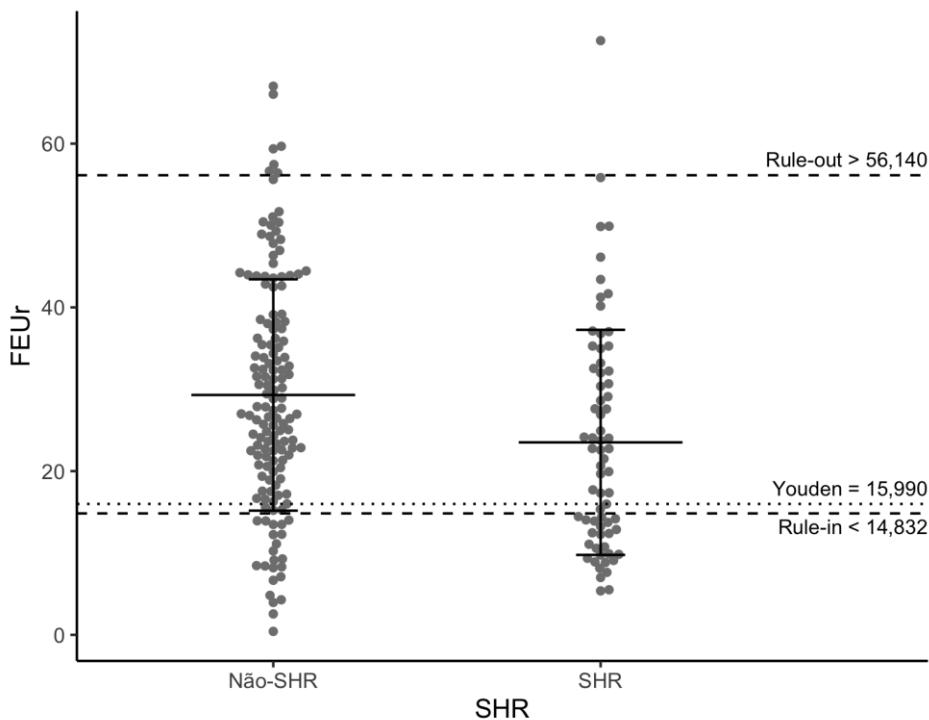
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Não-SHR apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 15 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de SHR.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não-SHR apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 16 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com SHR.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Não-SHR apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.3.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus Não-SHR

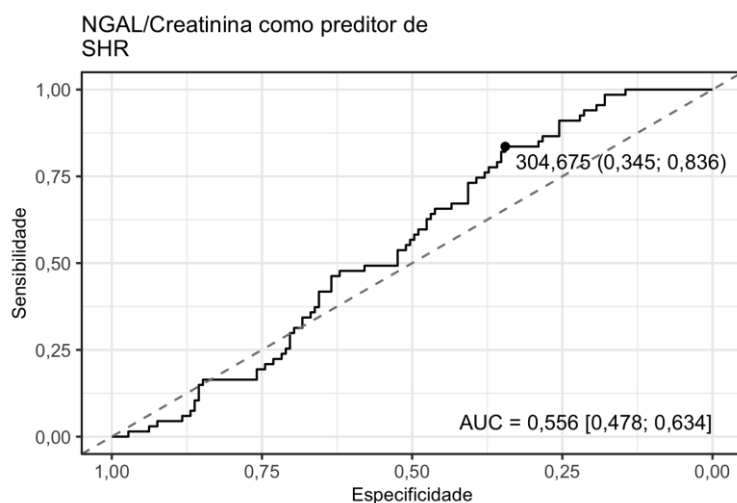
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de SHR estão detalhados na Tabela 15 e representados nas Figuras 17 e 18.

Tabela 15 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$). N = 212.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,556 [0,478; 0,634]; p = 0,157	0,556 [0,478; 0,634]; p = 0,157	0,556 [0,478; 0,634]; p = 0,157
Ponto de corte	304,675	304,675	1.113,690
Acurácia	0,500 [0,439; 0,557]	0,500 [0,439; 0,557]	0,434 [0,392; 0,481]
Especificidade	0,345 [0,269; 0,421]	0,345 [0,269; 0,421]	0,179 [0,117; 0,242]
Sensibilidade	0,836 [0,746; 0,925]	0,836 [0,746; 0,925]	0,985 [0,955; 1,000]
VPN	0,820 [0,727; 0,909]	0,820 [0,727; 0,909]	0,964 [0,880; 1,000]
VPP	0,371 [0,333; 0,408]	0,371 [0,333; 0,408]	0,357 [0,339; 0,377]
LR-	0,476 [0,265; 0,855]	0,476 [0,265; 0,855]	0,083 [0,012; 0,601]
LR+	1,276 [1,088; 1,495]	1,276 [1,088; 1,495]	1,200 [1,106; 1,302]

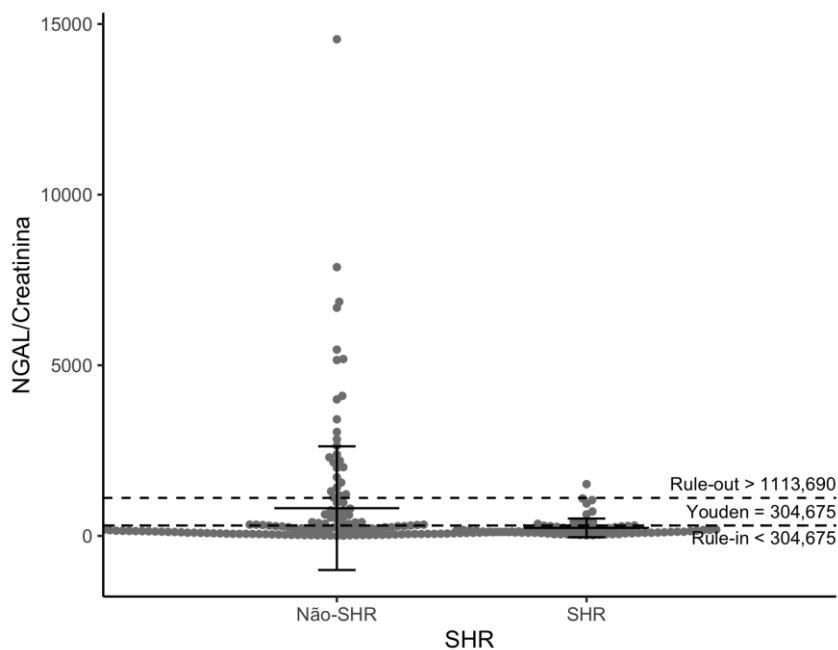
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Não-SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 17 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de SHR.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não-SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 18 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de acordo com SHR.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Não-SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.3.4 Comparação entre os possíveis preditores de SHR

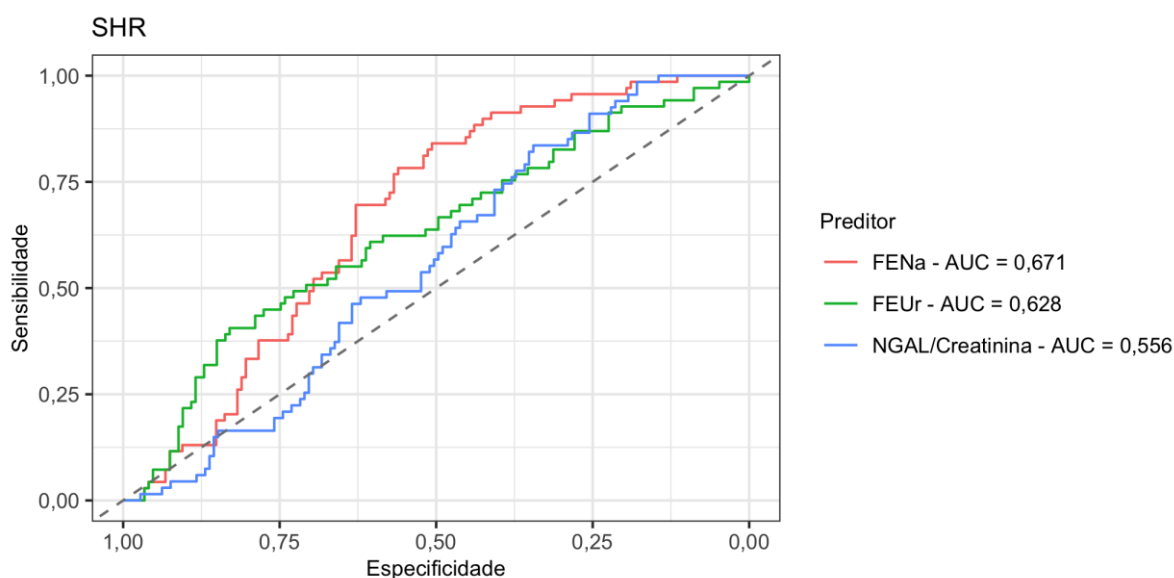
Esses resultados estão detalhados na Tabela 16 e representados na Figura 19.

Tabela 16 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218.

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa versus FEUr	-0,836	0,403	1,000
FENa versus NGAL/Creatinina	-2,358	0,018	0,110
FEUr versus NGAL/Creatinina	-1,162	0,245	1,000

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 19 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de SHR.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr e NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.4 Curvas ROC para preditores de Pré-renal

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina de predizer se o paciente pertence ou não ao grupo pré-renal, foram construídas curvas ROC.

4.4.1 Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal

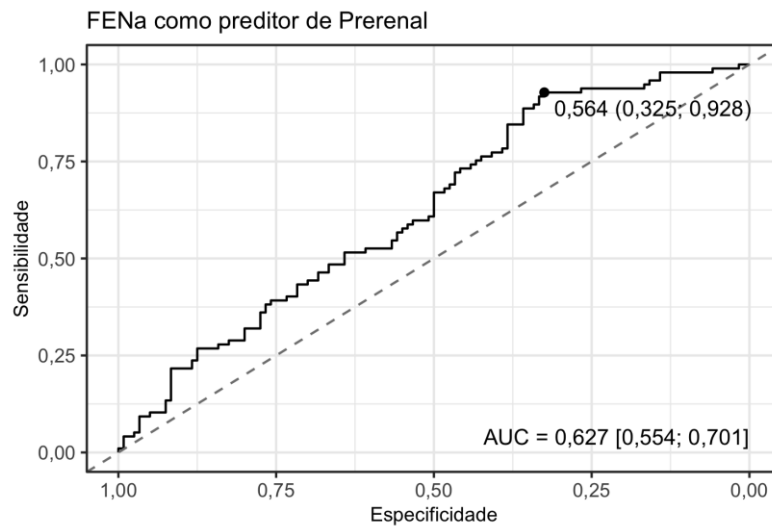
Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de Pré-renal estão detalhados na Tabela 17 e representados nas Figuras 20 e 21.

Tabela 17 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de FENa. N = 217.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,627 [0,554; 0,701]; p < 0,001	0,627 [0,554; 0,701]; p < 0,001	0,627 [0,554; 0,701]; p < 0,001
Ponto de corte	0,034	0,564	1,107
Acurácia	0,567 [0,548; 0,590]	0,594 [0,544; 0,645]	0,516 [0,479; 0,553]
Especificidade	0,992 [0,975; 1,000]	0,325 [0,242; 0,408]	0,142 [0,083; 0,208]
Sensibilidade	0,041 [0,010; 0,082]	0,928 [0,876; 0,979]	0,979 [0,948; 1,000]
VPN	0,561 [0,551; 0,574]	0,848 [0,744; 0,949]	0,900 [0,750; 1,000]
VPP	0,800 [0,333; 1,000]	0,526 [0,494; 0,561]	0,480 [0,461; 0,500]
LR-	0,967 [0,925; 1,011]	0,222 [0,104; 0,474]	0,146 [0,034; 0,615]
LR+	4,948 [0,562; 43,555]	1,375 [1,200; 1,575]	1,141 [1,055; 1,234]

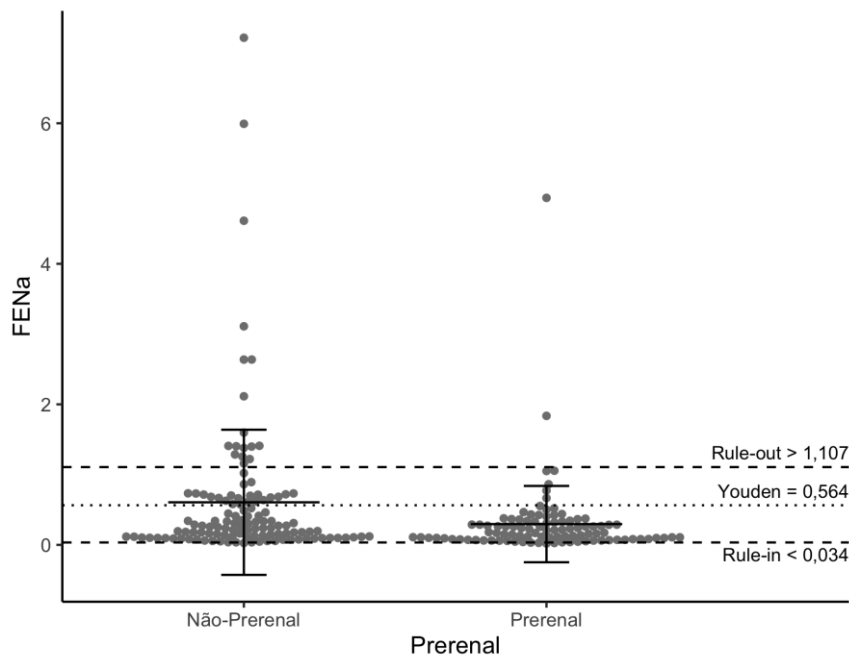
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 20 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 21 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com Pré-renal.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.4.2 Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal

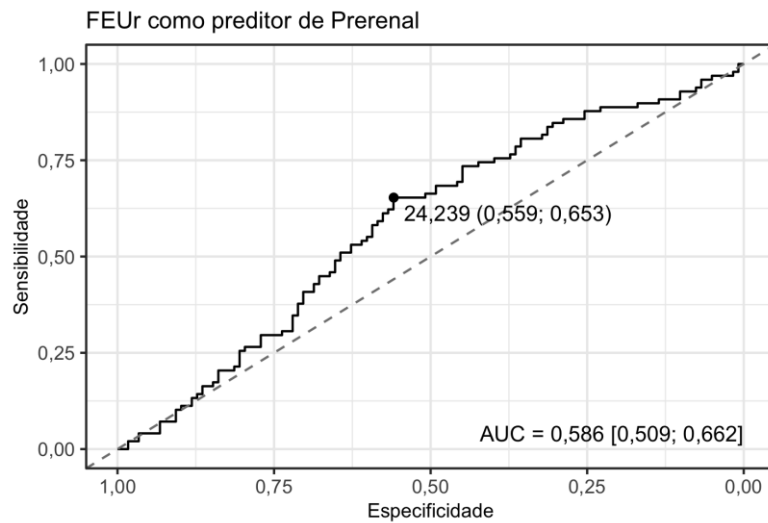
Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de Pré-renal estão detalhados na Tabela 18 e representados nas Figuras 22 e 23.

Tabela 18 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de FEUr. N = 216.

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Área sob a curva (AUC)	0,586 [0,509; 0,662]; p = 0,028	0,586 [0,509; 0,662]; p = 0,028	0,586 [0,509; 0,662]; p = 0,028
Ponto de corte	13,921	24,239	24,239
Acurácia	0,537 [0,486; 0,588]	0,602 [0,537; 0,667]	0,602 [0,537; 0,667]
Especificidade	0,254 [0,178; 0,331]	0,559 [0,458; 0,644]	0,559 [0,458; 0,644]
Sensibilidade	0,878 [0,806; 0,939]	0,653 [0,561; 0,745]	0,653 [0,561; 0,745]
VPN	0,717 [0,583; 0,840]	0,660 [0,588; 0,733]	0,660 [0,588; 0,733]
VPP	0,494 [0,462; 0,527]	0,551 [0,490; 0,616]	0,551 [0,490; 0,616]
LR-	0,482 [0,261; 0,890]	0,620 [0,453; 0,850]	0,620 [0,453; 0,850]
LR+	1,177 [1,035; 1,338]	1,482 [1,155; 1,902]	1,482 [1,155; 1,902]

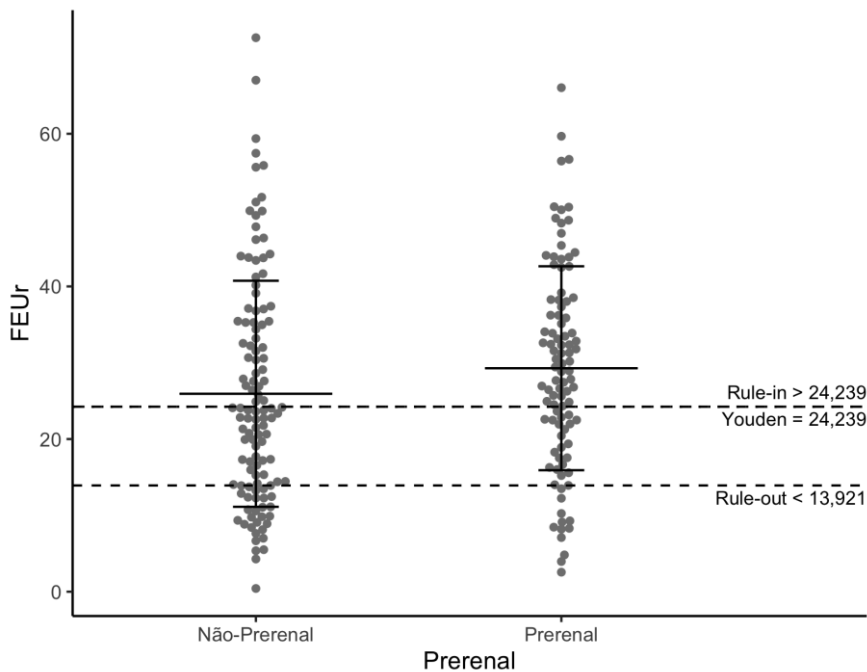
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Não-Pré-renal.

Figura 22 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Não-Pré-renal.

Figura 23 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com Pré-renal.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Não-Pré-renal.

4.4.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus Não-Pré-renal

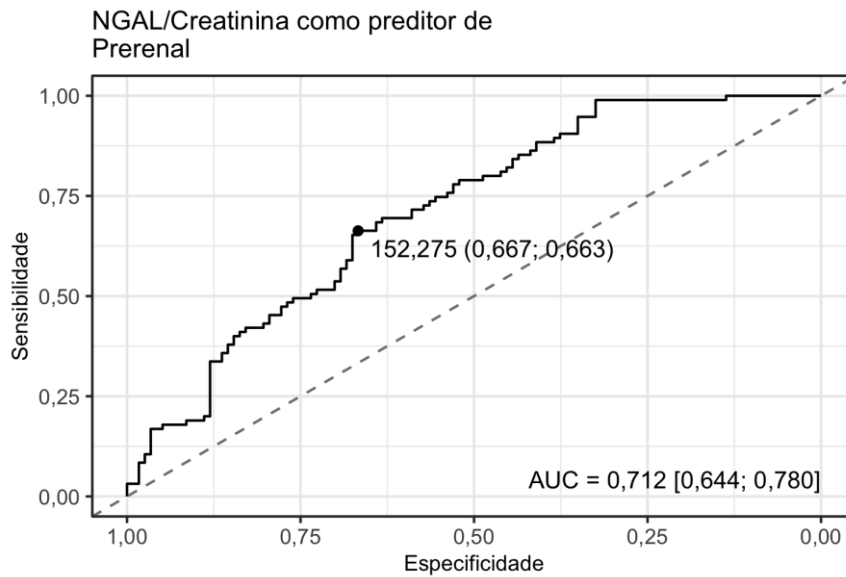
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de Pré-renal estão detalhados na Tabela 19 e representados nas Figuras 24 e 25.

Tabela 19 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$). N = 212.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,712 [0,644; 0,780]; p < 0,001	0,712 [0,644; 0,780]; p < 0,001	0,712 [0,644; 0,780]; p < 0,001
Ponto de corte	37,583	152,275	621,194
Acurácia	0,608 [0,571; 0,646]	0,665 [0,604; 0,726]	0,623 [0,575; 0,670]
Especificidade	0,966 [0,932; 0,991]	0,667 [0,581; 0,752]	0,325 [0,239; 0,410]
Sensibilidade	0,168 [0,095; 0,242]	0,663 [0,568; 0,758]	0,989 [0,968; 1,000]
VPN	0,588 [0,567; 0,612]	0,709 [0,648; 0,774]	0,975 [0,914; 1,000]
VPP	0,800 [0,615; 0,952]	0,616 [0,551; 0,688]	0,543 [0,514; 0,576]
LR-	0,861 [0,782; 0,948]	0,505 [0,371; 0,689]	0,032 [0,005; 0,232]
LR+	4,926 [1,704; 14,244]	1,989 [1,483; 2,668]	1,465 [1,290; 1,664]

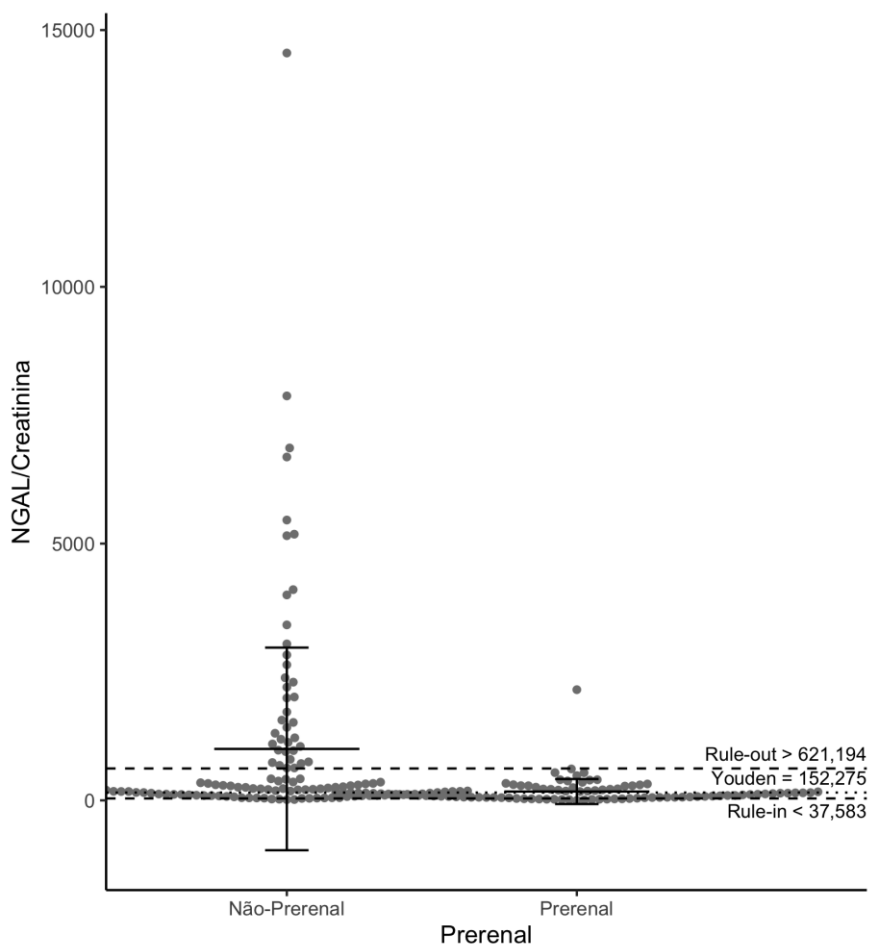
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 24 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 25 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de acordo com Pré-renal.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Não-Pré-renal apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.4.4 Comparação entre os possíveis preditores de Pré-renal

Esses resultados estão detalhados na Tabela 20 e representados na Figura 26.

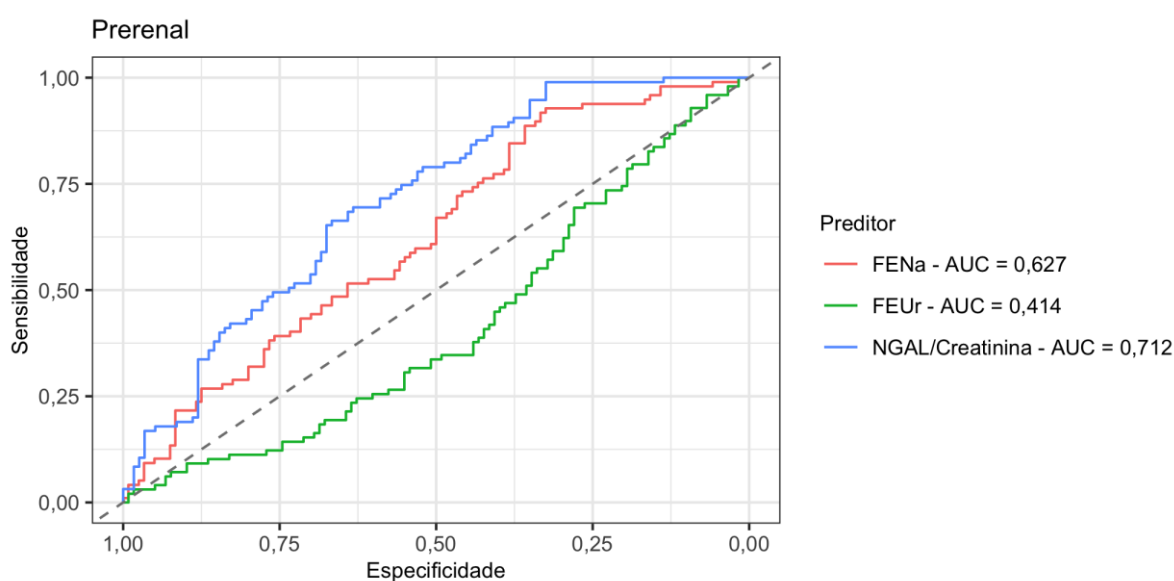
Tabela 20 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 218.

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa <i>versus</i> FEUr	-5,043	< 0,001	< 0,001

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa <i>versus</i> NGAL/Creatinina	1,751	0,080	0,480
FEUr <i>versus</i> NGAL/Creatinina	5,391	< 0,001	< 0,001

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 26 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr, Osmolaridade e NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.5 Curvas ROC para preditores de SHR *versus* NTA

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina de predizer se o paciente pertence ao grupo SHR ou ao NTA, foram construídas curvas ROC.

4.5.1 Curva ROC para FENa como preditor de SHR *versus* NTA

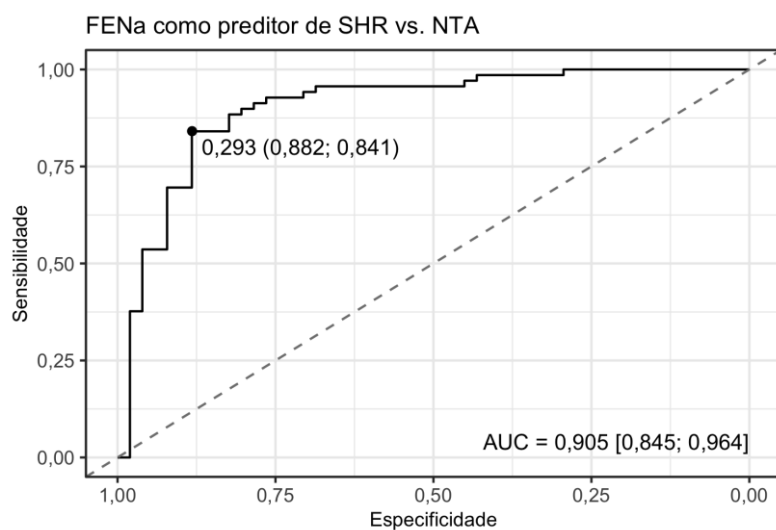
Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de SHR vs. NTA estão detalhados na Tabela 21 e representados nas Figuras 27 e 28.

Tabela 21. Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de FENa. N = 120.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,905 [0,845; 0,964]; p < 0,001	0,905 [0,845; 0,964]; p < 0,001	0,905 [0,845; 0,964]; p < 0,001
Ponto de corte	0,106	0,293	0,725
Acurácia	0,633 [0,567; 0,700]	0,858 [0,792; 0,917]	0,750 [0,692; 0,817]
Especificidade	0,980 [0,941; 1,000]	0,882 [0,784; 0,961]	0,431 [0,294; 0,569]
Sensibilidade	0,377 [0,261; 0,493]	0,841 [0,754; 0,928]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,538 [0,495; 0,588]	0,807 [0,719; 0,894]	0,958 [0,857; 1,000]
VPP	0,964 [0,885; 1,000]	0,909 [0,843; 0,968]	0,701 [0,657; 0,758]
LR-	0,636 [0,527; 0,767]	0,181 [0,104; 0,313]	0,034 [0,005; 0,241]
LR+	19,217 [2,695; 137,014]	7,145 [3,346; 15,257]	1,733 [1,362; 2,205]

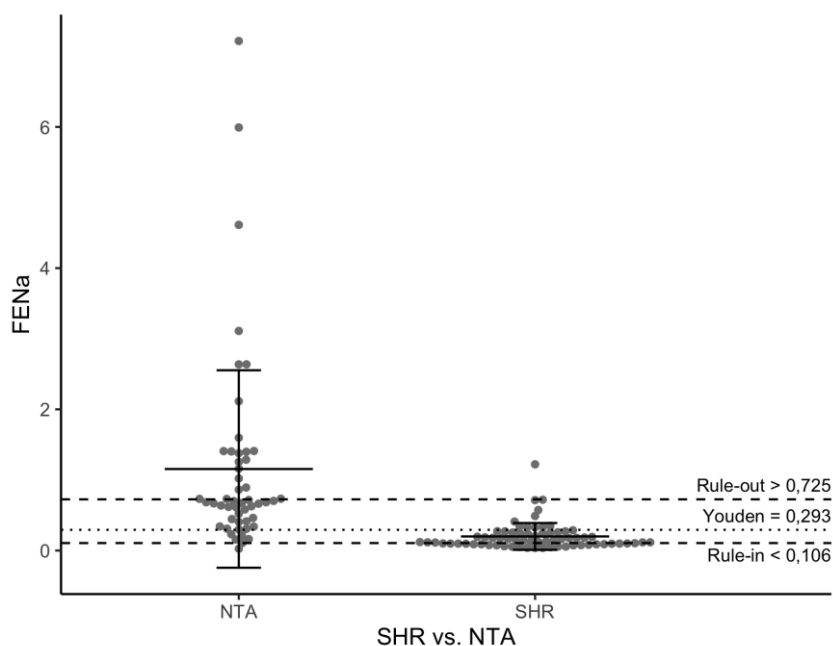
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; *Rule-out* = ponto de corte com menor LR-; *Rule-in* = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 27 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de SHR vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 28 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com SHR vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.5.2 Curva ROC para FEUr como preditor de SHR versus NTA

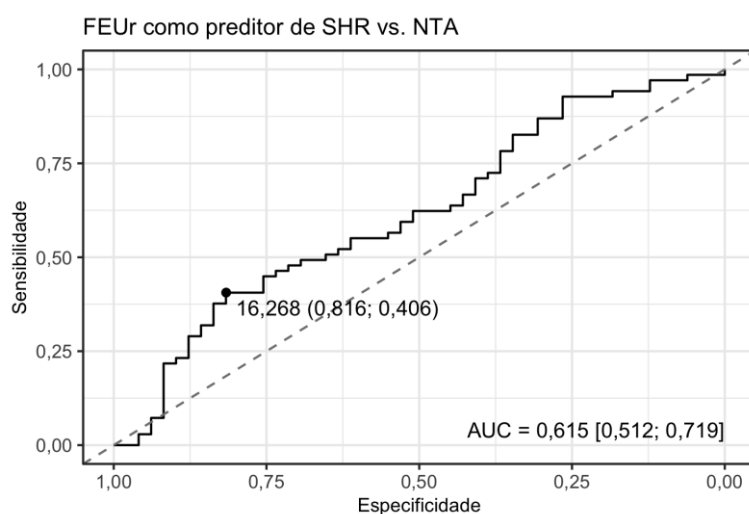
Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de SHR vs. NTA estão detalhados na Tabela 22 e representados nas Figuras 29 e 30.

Tabela 22. Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 118.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,615 [0,512; 0,719]; p = 0,029	0,615 [0,512; 0,719]; p = 0,029	0,615 [0,512; 0,719]; p = 0,029
Ponto de corte	11,092	16,268	56,651
Acurácia	0,508 [0,441; 0,576]	0,576 [0,500; 0,653]	0,602 [0,568; 0,636]
Especificidade	0,918 [0,837; 0,980]	0,816 [0,694; 0,918]	0,061 [0,000; 0,143]
Sensibilidade	0,217 [0,130; 0,319]	0,406 [0,290; 0,522]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,454 [0,417; 0,495]	0,494 [0,437; 0,551]	0,750 [0,000; 1,000]
VPP	0,789 [0,600; 0,950]	0,757 [0,639; 0,875]	0,596 [0,579; 0,616]
LR-	0,852 [0,734; 0,990]	0,728 [0,575; 0,922]	0,237 [0,025; 2,209]
LR+	2,663 [0,941; 7,537]	2,209 [1,147; 4,256]	1,050 [0,972; 1,134]

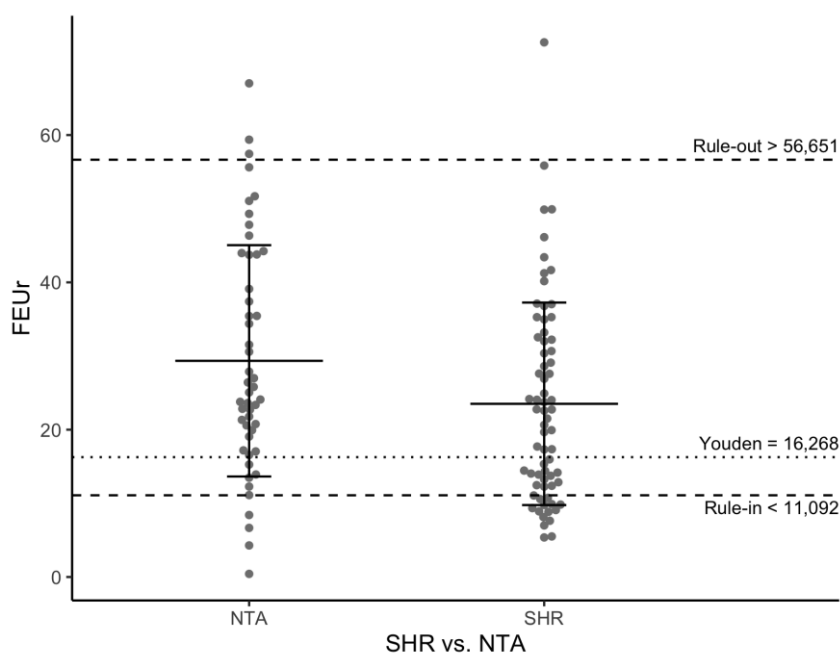
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 29 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de SHR vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 30 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com SHR vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.5.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA

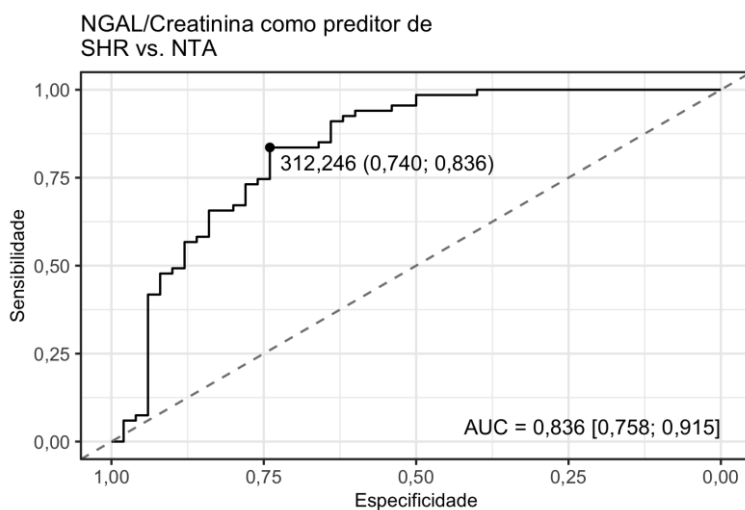
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de SHR vs. NTA estão detalhados na Tabela 23 e representados nas Figuras 31 e 32.

Tabela 23 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$). N = 117.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,836 [0,758; 0,915]; p < 0,001	0,836 [0,758; 0,915]; p < 0,001	0,836 [0,758; 0,915]; p < 0,001
Ponto de corte	117,355	312,246	1.113,690
Acurácia	0,641 [0,573; 0,709]	0,795 [0,726; 0,863]	0,778 [0,718; 0,838]
Especificidade	0,940 [0,860; 1,000]	0,740 [0,620; 0,860]	0,500 [0,360; 0,640]
Sensibilidade	0,418 [0,299; 0,537]	0,836 [0,746; 0,925]	0,985 [0,955; 1,000]
VPN	0,545 [0,500; 0,602]	0,772 [0,674; 0,872]	0,963 [0,879; 1,000]
VPP	0,906 [0,800; 1,000]	0,812 [0,743; 0,889]	0,725 [0,673; 0,786]
LR-	0,619 [0,500; 0,767]	0,222 [0,126; 0,390]	0,030 [0,004; 0,213]
LR+	6,965 [2,243; 21,625]	3,215 [1,990; 5,193]	1,970 [1,491; 2,604]

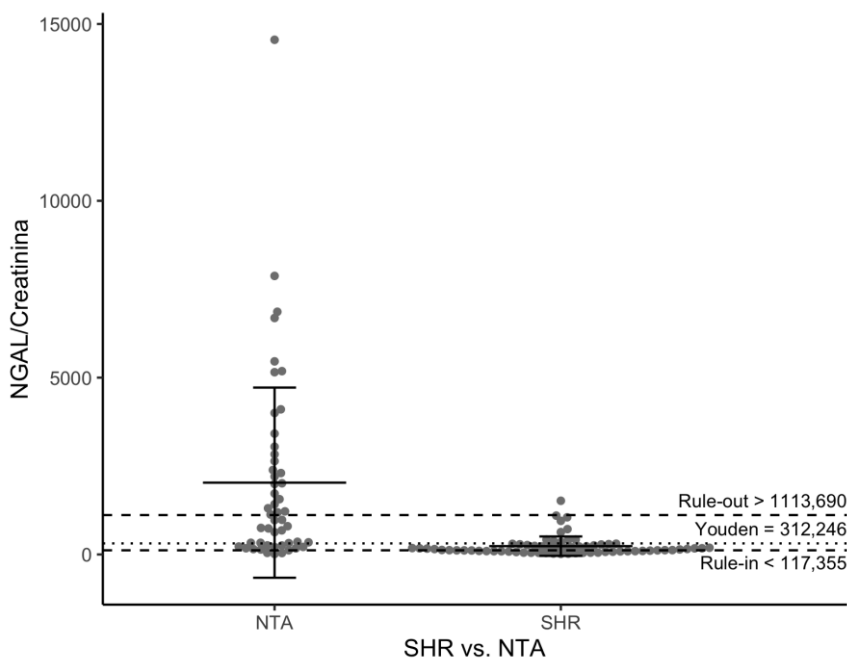
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 31 - Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 32 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina de acordo com SHR vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.5.4 Comparação entre os possíveis preditor de SHR versus NTA

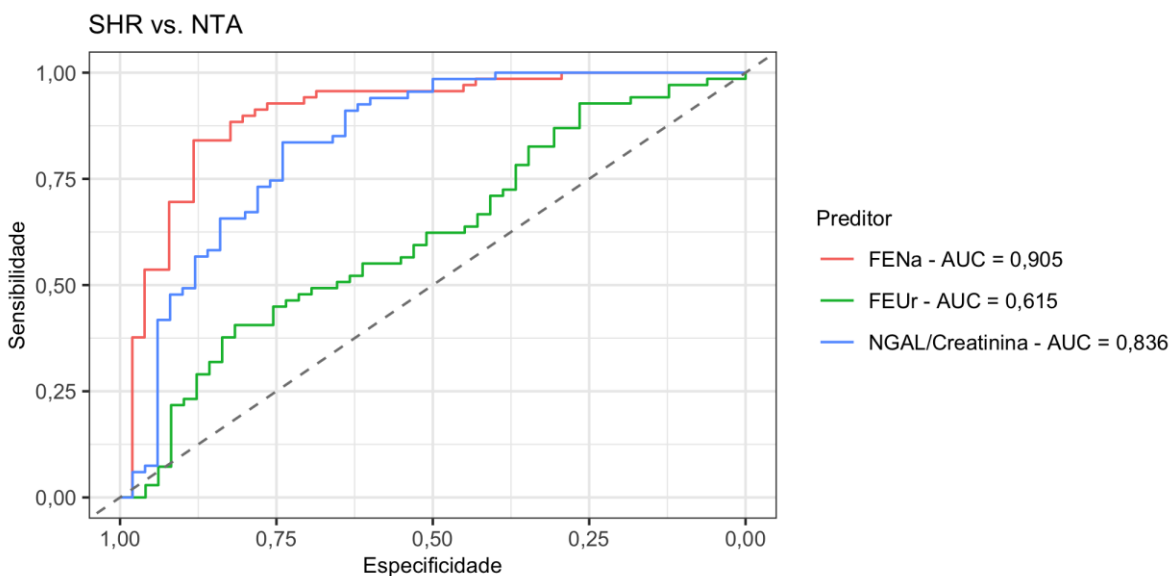
Esses resultados estão detalhados na Tabela 24 e representados na Figura 33.

Tabela 24 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por DeLong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 120.

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa versus FEUr	-5,796	< 0,001	< 0,001
FENa versus NGAL/Creatinina	-1,391	0,164	0,986
FEUr versus NGAL/Creatinina	3,074	0,002	0,013

ROC = Receiver Operating Characteristic. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 33 - Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para detecção de SHR vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr, Osmolaridade e NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.6 Curvas ROC para preditores de Pré-renal versus NTA

Para avaliar a capacidade de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de prever se o paciente pertence ao grupo Pré-renal ou ao NTA, foram construídas curvas ROC.

4.6.1 Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal versus NTA

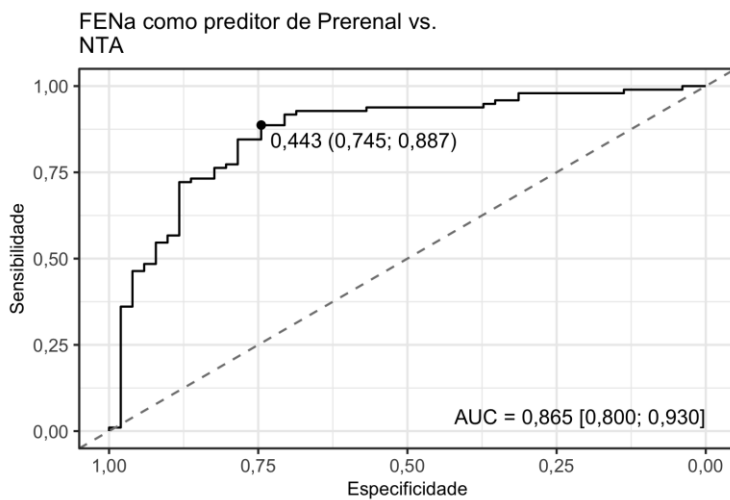
Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de Pré-renal vs. NTA estão detalhados na Tabela 25 e representados nas Figuras 34 e 35.

Tabela 25 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de FENa. N = 148.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,865 [0,800; 0,930]; p < 0,001	0,865 [0,800; 0,930]; p < 0,001	0,865 [0,800; 0,930]; p < 0,001
Ponto de corte	0,108	0,443	1,107
Acurácia	0,574 [0,514; 0,642]	0,838 [0,777; 0,892]	0,750 [0,703; 0,797]
Especificidade	0,980 [0,941; 1,000]	0,745 [0,608; 0,863]	0,314 [0,196; 0,431]
Sensibilidade	0,361 [0,268; 0,464]	0,887 [0,825; 0,938]	0,979 [0,948; 1,000]
VPN	0,446 [0,413; 0,490]	0,778 [0,673; 0,875]	0,900 [0,733; 1,000]
VPP	0,974 [0,909; 1,000]	0,869 [0,812; 0,925]	0,729 [0,696; 0,769]
LR-	0,652 [0,559; 0,761]	0,152 [0,085; 0,272]	0,066 [0,016; 0,275]
LR+	18,402 [2,596; 130,470]	3,478 [2,164; 5,591]	1,427 [1,183; 1,722]

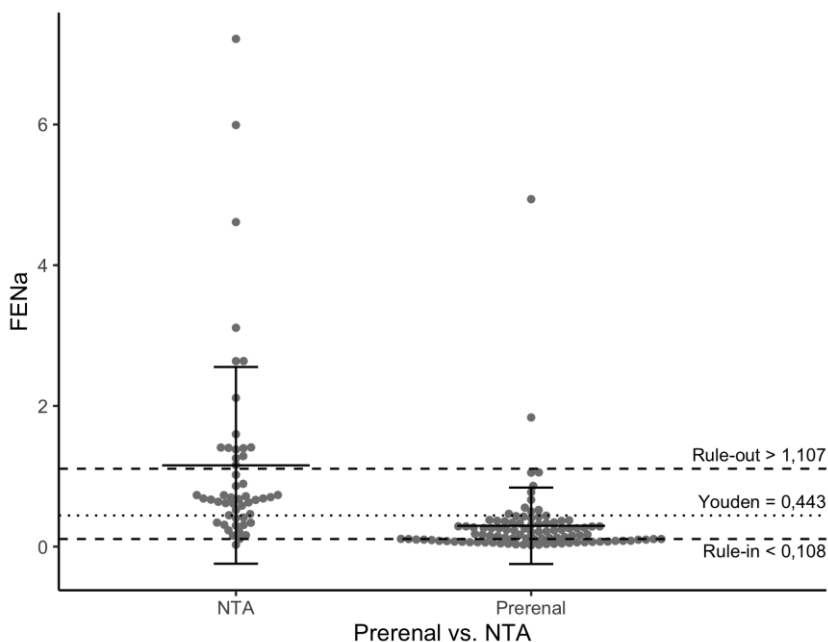
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 34 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de Pré-renal vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 35 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com Pré-renal vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.6.2 Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus NTA

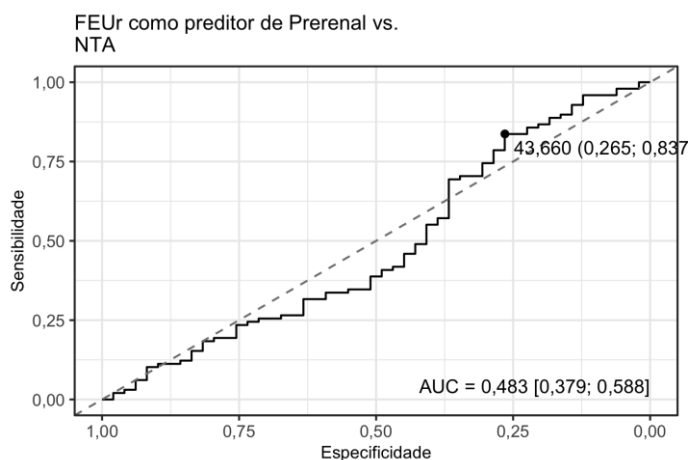
Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de Pré-renal vs. NTA estão detalhados na Tabela 26 e representados nas Figuras 36 e 37.

Tabela 26 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de FEUr. N = 147.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,483 [0,379; 0,588]; p = 0,752	0,483 [0,379; 0,588]; p = 0,752	0,483 [0,379; 0,588]; p = 0,752
Ponto de corte	10,683	43,660	50,748
Acurácia	0,374 [0,327; 0,422]	0,646 [0,585; 0,707]	0,680 [0,639; 0,721]
Especificidade	0,918 [0,837; 0,980]	0,265 [0,143; 0,388]	0,122 [0,041; 0,224]
Sensibilidade	0,102 [0,051; 0,163]	0,837 [0,765; 0,908]	0,959 [0,918; 0,990]
VPN	0,338 [0,312; 0,362]	0,448 [0,292; 0,609]	0,600 [0,286; 0,889]
VPP	0,714 [0,462; 0,933]	0,694 [0,658; 0,739]	0,686 [0,664; 0,712]
LR-	0,978 [0,879; 1,088]	0,615 [0,322; 1,175]	0,333 [0,099; 1,127]
LR+	1,250 [0,413; 3,784]	1,139 [0,942; 1,377]	1,093 [0,977; 1,223]

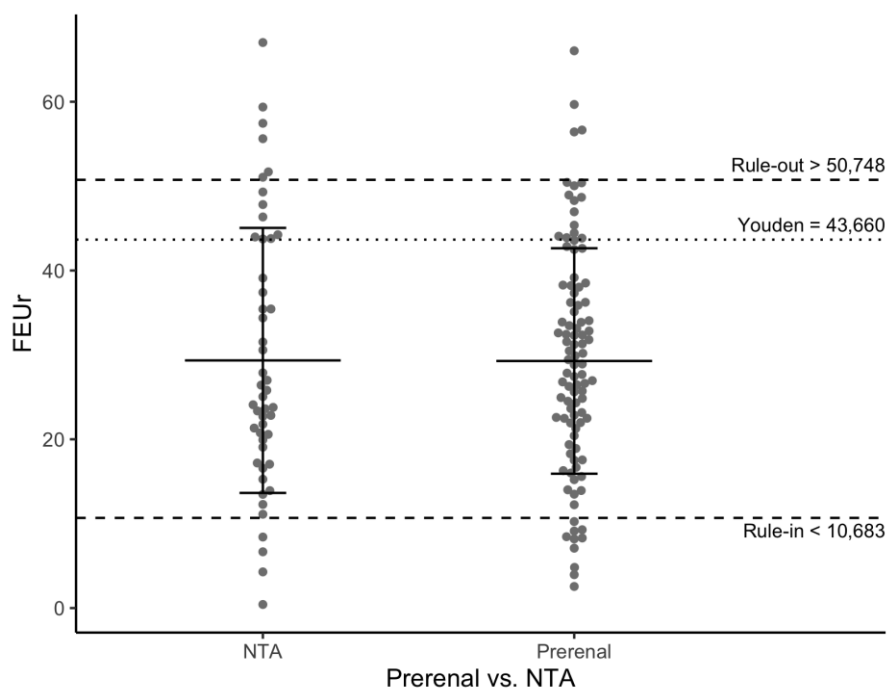
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 36 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de Pré-renal vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 37 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com Pré-renal vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.6.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus NTA

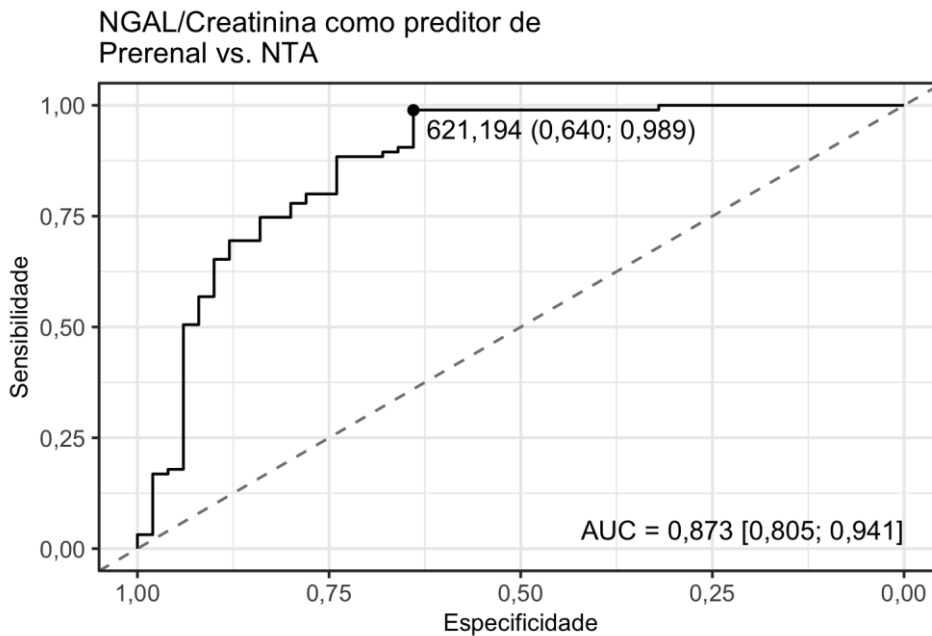
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de Pré-renal vs. NTA estão detalhados na Tabela 27 e representados nas Figuras 38 e 39.

Tabela 27 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) N = 145.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,873 [0,805; 0,941]; p < 0,001	0,873 [0,805; 0,941]; p < 0,001	0,873 [0,805; 0,941]; p < 0,001
Ponto de corte	118,265	621,194	621,194
Acurácia	0,655 [0,579; 0,724]	0,869 [0,821; 0,917]	0,869 [0,821; 0,917]
Especificidade	0,940 [0,860; 1,000]	0,640 [0,500; 0,760]	0,640 [0,500; 0,760]
Sensibilidade	0,505 [0,400; 0,600]	0,989 [0,968; 1,000]	0,989 [0,968; 1,000]
VPN	0,500 [0,448; 0,558]	0,971 [0,900; 1,000]	0,971 [0,900; 1,000]
VPP	0,942 [0,875; 1,000]	0,839 [0,790; 0,888]	0,839 [0,790; 0,888]
LR-	0,526 [0,425; 0,653]	0,016 [0,002; 0,117]	0,016 [0,002; 0,117]
LR+	8,421 [2,761; 25,681]	2,749 [1,898; 3,980]	2,749 [1,898; 3,980]

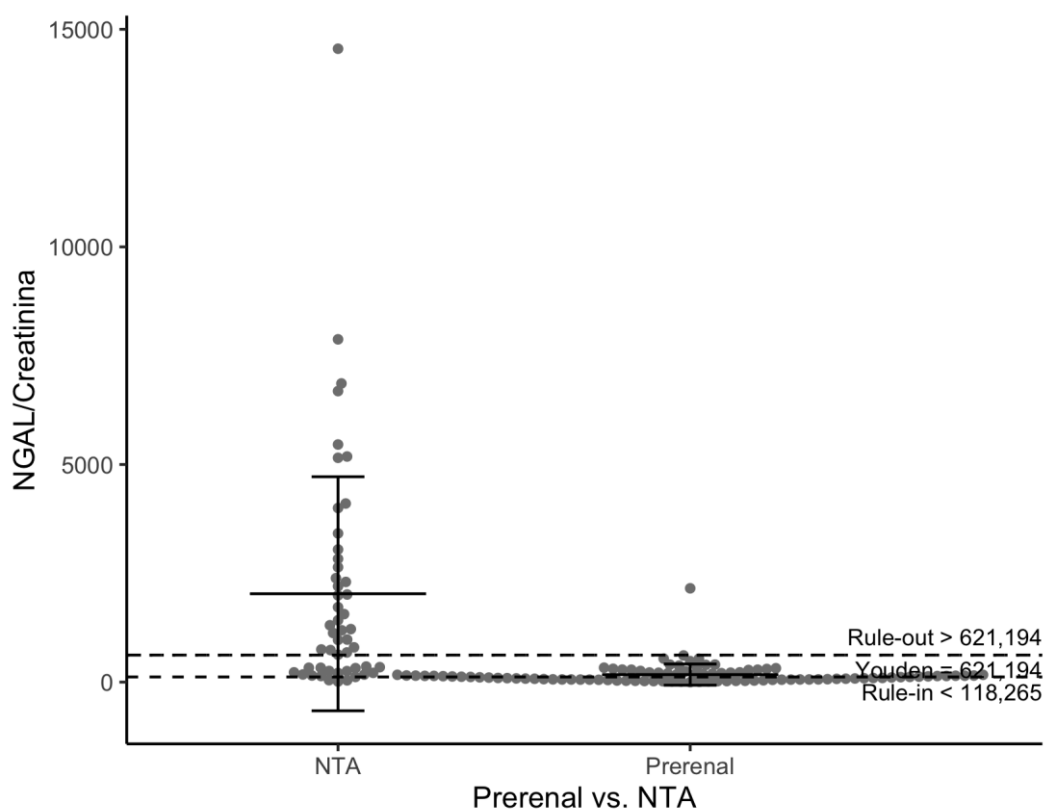
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 38 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de Pré-renal vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 39 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de acordo com Pré-renal vs. NTA.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo NTA apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.6.4 Comparação entre os possíveis preditores de Pré-renal versus NTA

Esses resultados estão detalhados na Tabela 28 e representados na Figura 40.

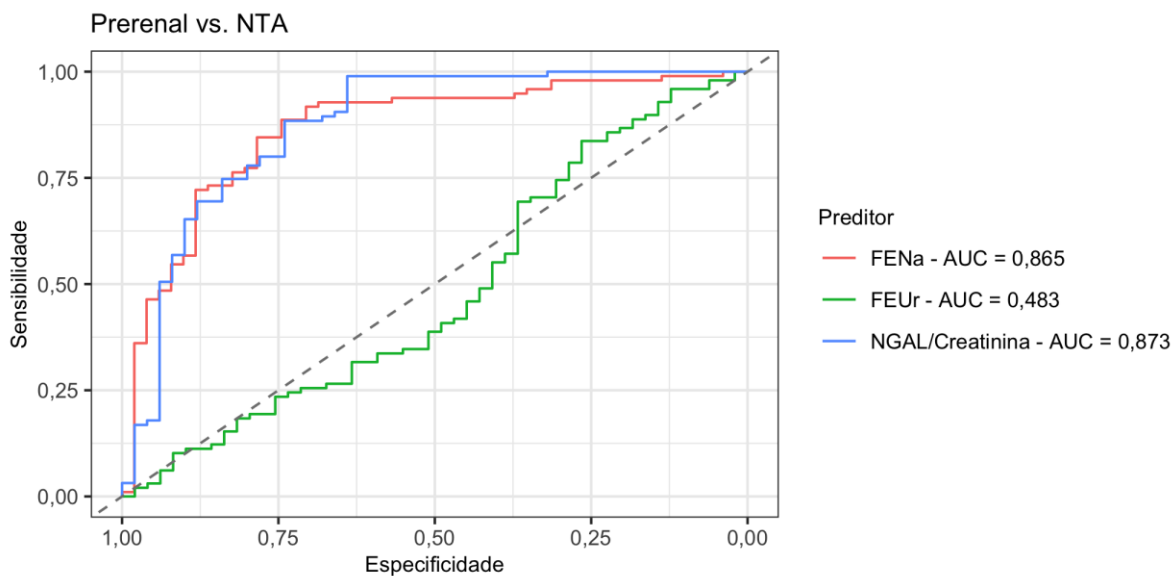
Tabela 28 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (1988) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 149.

Preditores	Estatística Z	P	p ajustado
FENa <i>versus</i> FEUr	-7,454	< 0,001	< 0,001
FENa <i>versus</i> NGAL/Creatinina	0,073	0,941	1,000

Preditores	Estatística Z	P	p ajustado
FEUr <i>versus</i> NGAL/Creatinina	5,831	< 0,001	< 0,001

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 40 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de Pré-renal vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr e NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.7 Curvas ROC para preditores de Pré-renal *versus* SHR

Para avaliar FENa, FEUr e NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditores de SHR ou pré-renal, foram construídas curvas ROC.

4.7.1 Curva ROC para FENa como preditor de Pré-renal *versus* SHR

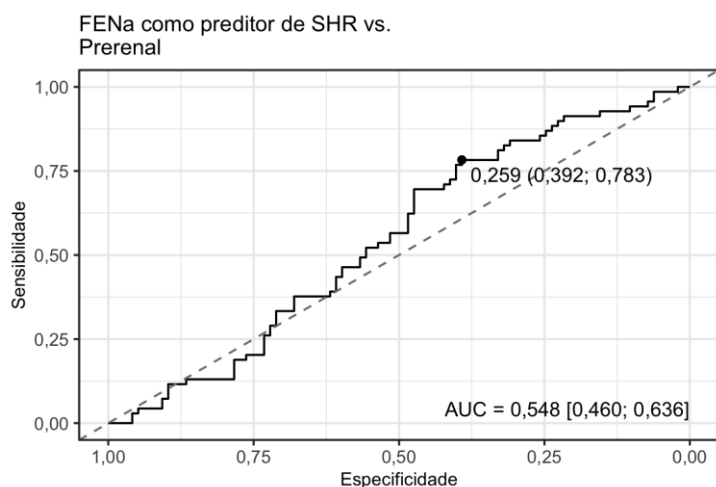
Os resultados da curva ROC com FENa como preditor de SHR vs. Pré-renal estão detalhados na Tabela 29 e representados nas Figuras 41 e 42.

Tabela 29 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de FENa. N = 166.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,548 [0,460; 0,636]; p = 0,282	0,548 [0,460; 0,636]; p = 0,282	0,548 [0,460; 0,636]; p = 0,282
Ponto de corte	0,207	0,259	0,746
Acurácia	0,566 [0,494; 0,639]	0,554 [0,488; 0,627]	0,446 [0,422; 0,476]
Especificidade	0,474 [0,381; 0,577]	0,392 [0,299; 0,485]	0,062 [0,021; 0,113]
Sensibilidade	0,696 [0,594; 0,797]	0,783 [0,681; 0,870]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,689 [0,603; 0,776]	0,720 [0,615; 0,826]	0,875 [0,571; 1,000]
VPP	0,485 [0,427; 0,549]	0,478 [0,430; 0,532]	0,428 [0,415; 0,442]
LR-	0,642 [0,424; 0,971]	0,555 [0,333; 0,926]	0,234 [0,029; 1,903]
LR+	1,323 [1,035; 1,691]	1,287 [1,051; 1,575]	1,050 [0,991; 1,114]

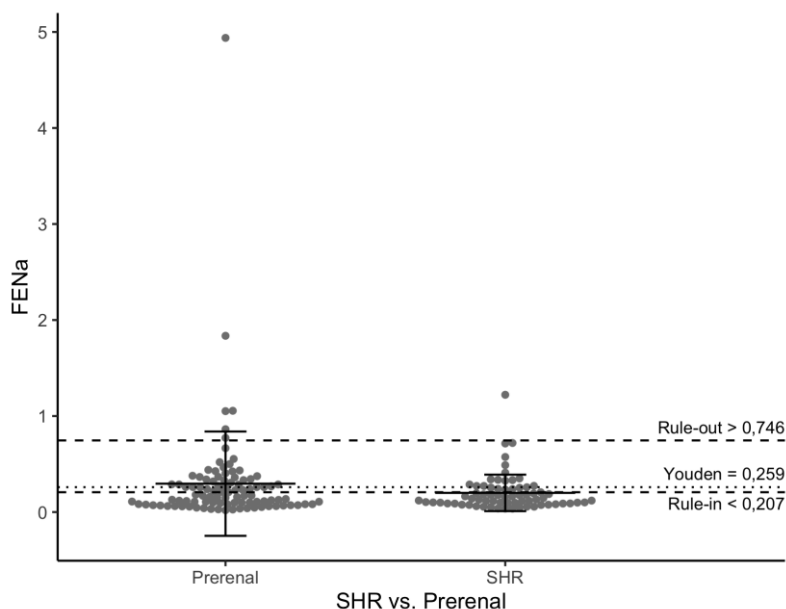
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; *Rule-out* = ponto de corte com menor LR-; *Rule-in* = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura. 41 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FENa como preditor de SHR vs. Pré-renal



Pré-renal. AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 42 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FENa de acordo com SHR vs. Pré-renal.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Pré-renal apresenta valores de FENa, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.7.2 Curva ROC para FEUr como preditor de Pré-renal versus SHR

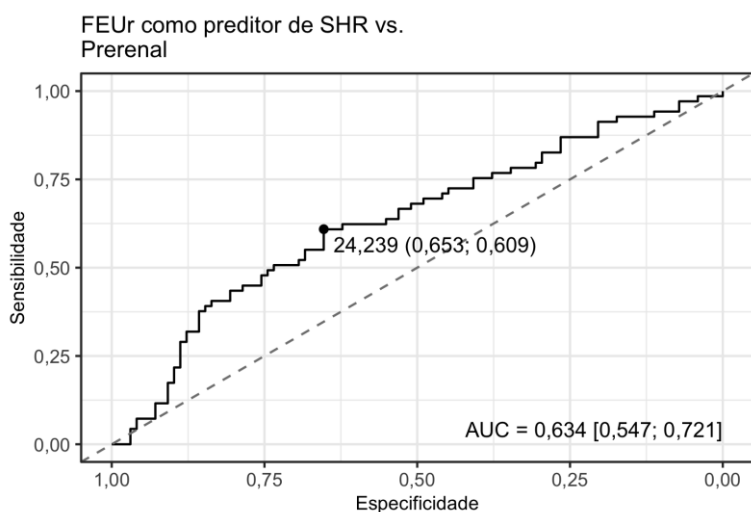
Os resultados da curva ROC com FEUr como preditor de SHR vs. Pré-renal estão detalhados na Tabela 30 e representados nas Figuras 43 e 44.

Tabela 30 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de FEUr. N = 167.

Parâmetro	Rule-in	Youden	Rule-out
Área sob a curva (AUC)	0,634 [0,547; 0,721]; p = 0,002	0,634 [0,547; 0,721]; p = 0,002	0,634 [0,547; 0,721]; p = 0,002
Ponto de corte	14,832	24,239	56,140
Acurácia	0,659 [0,593; 0,725]	0,635 [0,563; 0,707]	0,431 [0,407; 0,461]
Especificidade	0,857 [0,786; 0,918]	0,653 [0,561; 0,745]	0,041 [0,010; 0,082]
Sensibilidade	0,377 [0,261; 0,493]	0,609 [0,492; 0,725]	0,986 [0,957; 1,000]
VPN	0,661 [0,618; 0,708]	0,703 [0,633; 0,773]	0,818 [0,333; 1,000]
VPP	0,650 [0,516; 0,786]	0,551 [0,473; 0,638]	0,420 [0,407; 0,432]
LR-	0,727 [0,595; 0,888]	0,599 [0,432; 0,832]	0,355 [0,041; 3,109]
LR+	2,638 [1,489; 4,674]	1,754 [1,260; 2,443]	1,027 [0,977; 1,080]

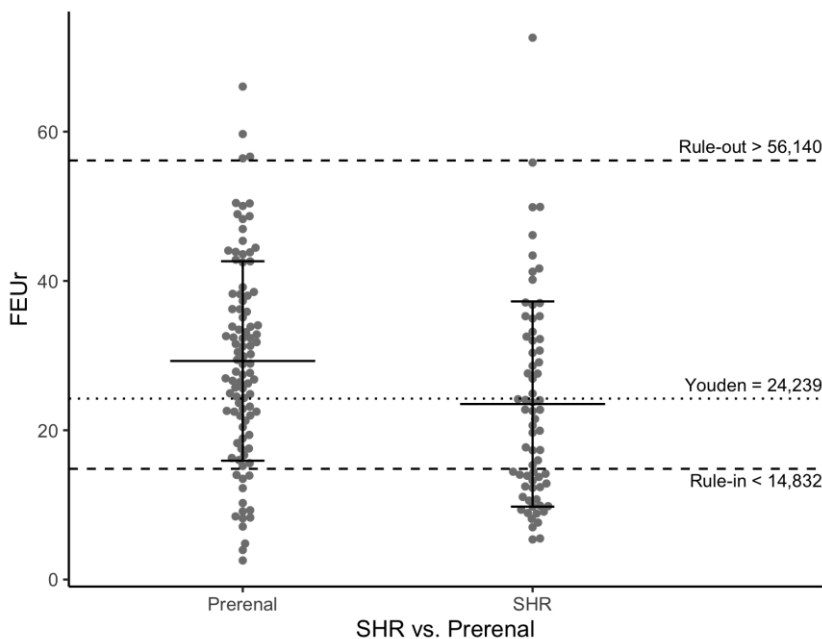
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 43 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para FEUr como preditor de SHR vs. Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

Figura 44 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de FEUr de acordo com SHR vs. Pré-renal.



Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo Pré-renal apresenta valores de FEUr, em média, superiores aos do grupo SHR.

4.7.3 Curva ROC para NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus SHR

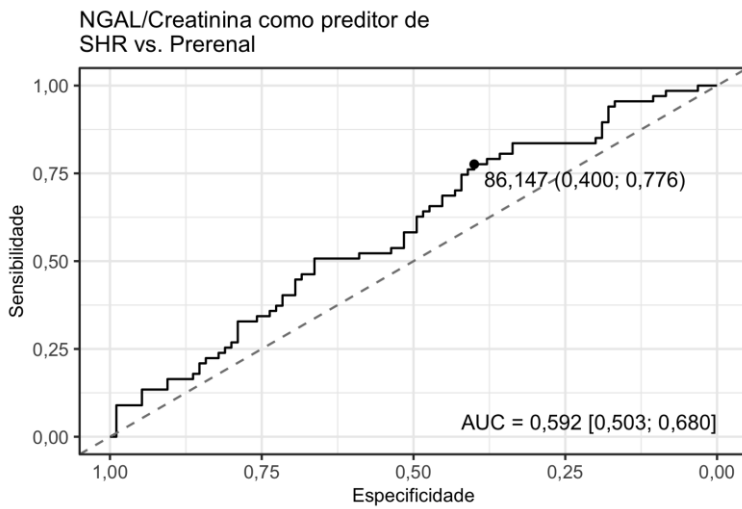
Os resultados da curva ROC com NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de SHR vs. Pré-renal estão detalhados na Tabela 31 e representados nas Figuras 45 e 46.

Tabela 31 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal de acordo com os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$). N = 162.

Parâmetro	Rule-out	Youden	Rule-in
Área sob a curva (AUC)	0,592 [0,503; 0,680]; p = 0,042	0,592 [0,503; 0,680]; p = 0,042	0,592 [0,503; 0,680]; p = 0,042
Ponto de corte	22,931	86,147	621,779
Acurácia	0,457 [0,426; 0,494]	0,556 [0,481; 0,630]	0,617 [0,586; 0,648]
Especificidade	0,084 [0,032; 0,147]	0,400 [0,305; 0,495]	0,989 [0,968; 1,000]
Sensibilidade	0,985 [0,955; 1,000]	0,776 [0,672; 0,866]	0,090 [0,030; 0,164]
VPN	0,900 [0,667; 1,000]	0,719 [0,610; 0,821]	0,606 [0,590; 0,627]
VPP	0,431 [0,417; 0,450]	0,477 [0,425; 0,531]	0,875 [0,500; 1,000]
LR-	0,177 [0,023; 1,384]	0,560 [0,336; 0,931]	0,920 [0,851; 0,995]
LR+	1,076 [1,005; 1,151]	1,294 [1,050; 1,594]	8,507 [1,048; 69,046]

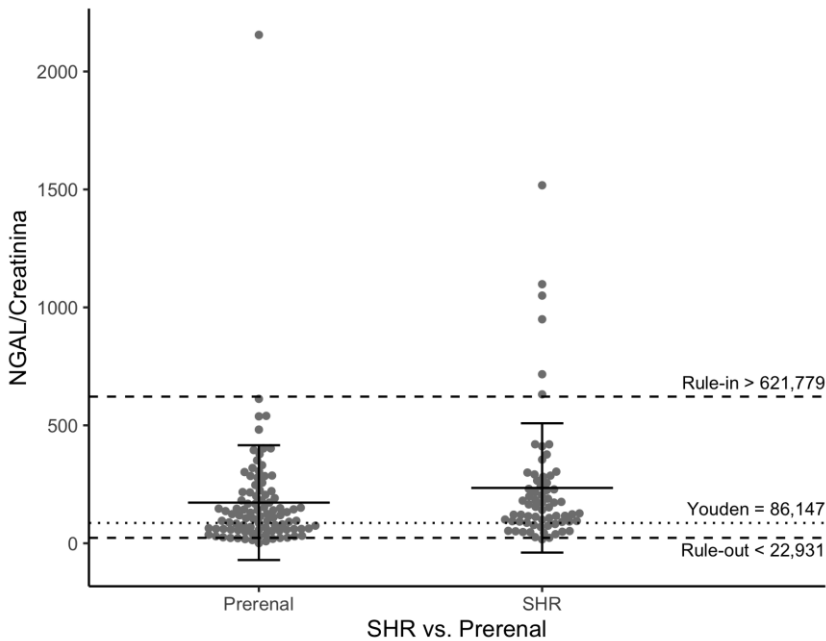
LR- = razão de verossimilhança negativa (*Negative Likelihood Ratio*, NLR); LR+ = razão de verossimilhança positiva (*Positive Likelihood Ratio*, PLR); ROC = *Receiver Operating Characteristic*; Rule-out = ponto de corte com menor LR-; Rule-in = ponto de corte com maior LR+; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo; Youden = ponto de corte estabelecido de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. O grupo SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 45 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) como preditor de SHR vs. Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva. Os valores entre colchetes representam o intervalo de confiança 95%. O ponto destacado corresponde ao melhor ponto de corte, de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. Os valores entre parênteses correspondem, respectivamente, à especificidade e à sensibilidade para o ponto de corte destacado. O grupo SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

Figura 46 - Gráfico de dispersão (*dot-plot*) para os valores de NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$) de acordo com SHR vs. Pré-renal.



Pré-renal. Dados expressos como média \pm desvio-padrão. AUC indica a área sob a curva. Youden corresponde ao ponto de corte de acordo com o índice de Youden, que maximiza, simultaneamente, a sensibilidade e a especificidade. *Rule-in* corresponde ao ponto de corte com maior razão de verossimilhança positiva. *Rule-out* corresponde ao ponto de corte com menor razão de verossimilhança negativa. O grupo SHR apresenta valores de NGAL/Creatinina, em média, superiores aos do grupo Pré-renal.

4.7.4 Comparação entre os possíveis preditores de SHR versus Pré-renal

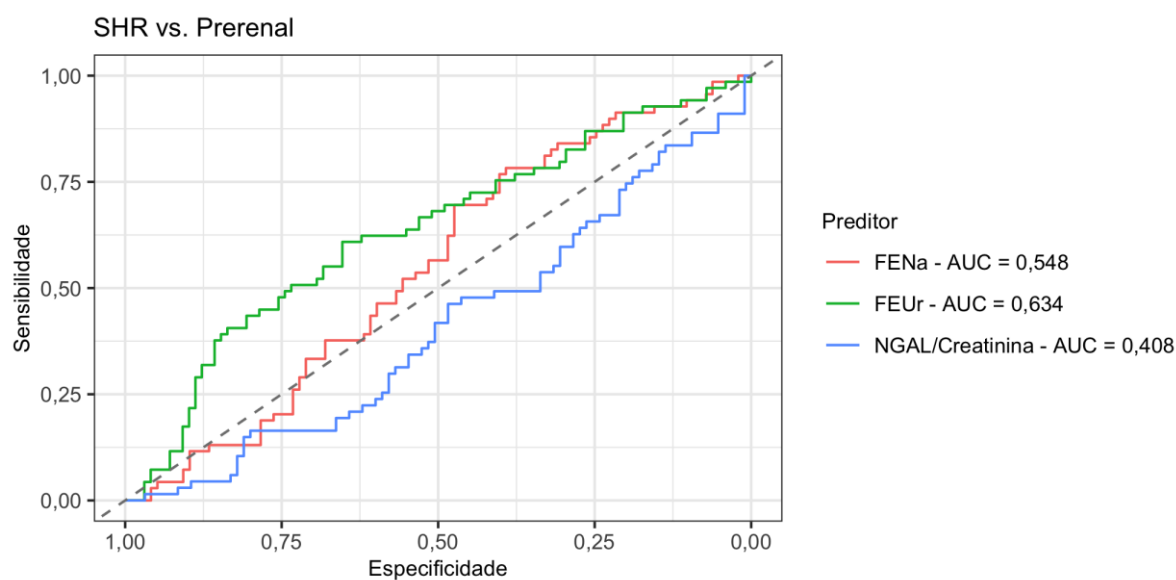
Esses resultados estão detalhados na Tabela 32 e representados na Figura 47.

Tabela 32 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 167.

Preditores	Estatística Z	p	p ajustado
FENa versus FEUr	1,776	0,076	0,455
FENa versus NGAL/Creatinina	-2,198	0,028	0,168
FEUr versus NGAL/Creatinina	-3,282	0,001	0,006

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 47 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de SHR vs. Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa, FEUr e NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditores

As tabelas e figuras a seguir mostram os resultados da combinação de preditores (FENa, FEUr e NGAL/Creatinina) para o diagnóstico diferencial entre as três principais causas de LRA.

4.8.1 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de NTA (versus Não-NTA)

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 33 e 34 e representados na Figura 48.

Tabela 33 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de NTA. N = 209.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)
Área sob a curva (AUC)	0,897 [0,848; 0,946]; p < 0,001	0,935 [0,894; 0,977]; p < 0,001	0,859 [0,788; 0,929]; p < 0,001
Ponto de corte	0,250	0,150	0,121
Acurácia	0,895 [0,847; 0,933]	0,885 [0,837; 0,928]	0,756 [0,694; 0,813]
Especificidade	0,944 [0,907; 0,975]	0,888 [0,832; 0,932]	0,720 [0,652; 0,789]
Sensibilidade	0,729 [0,583; 0,854]	0,875 [0,771; 0,958]	0,875 [0,771; 0,958]
VPN	0,922 [0,886; 0,955]	0,960 [0,928; 0,986]	0,952 [0,911; 0,984]
VPP	0,796 [0,682; 0,902]	0,700 [0,608; 0,800]	0,483 [0,415; 0,558]
LR-	0,287 [0,180; 0,457]	0,141 [0,066; 0,298]	0,173 [0,082; 0,369]

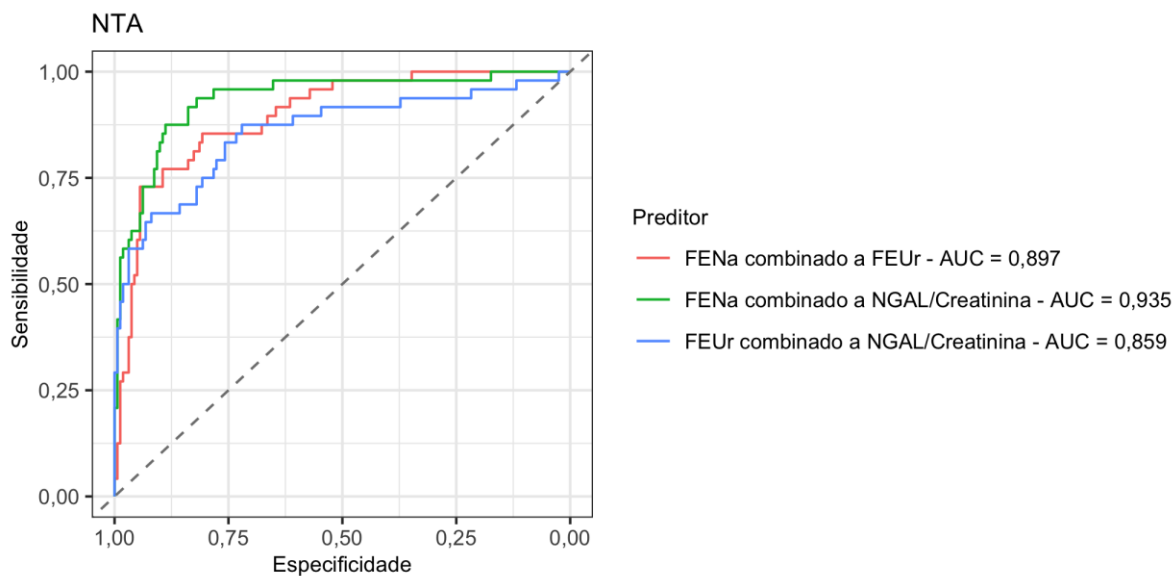
Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
LR+	13,044 [6,757; 25,182]	7,826 [4,999; 12,254]	3,131 [2,390; 4,101]

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 34 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FENa combinado a NGAL/Creatinina	-1,561	0,119	0,356
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	0,912	0,362	1,086
FENa combinado a NGAL/Creatinina <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	3,100	0,002	0,006

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 48 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de NTA.

AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8.2 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de SHR (versus Não-SHR)

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 35 e 36 e representados na Figura 49.

Tabela 35 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR. N = 209.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)
Área sob a curva (AUC)	0,687	0,654	0,668
	[0,614; 0,759]; p < 0,001	[0,581; 0,727]; p < 0,001	[0,592; 0,744]; p < 0,001
Ponto de corte	0,690	0,679	0,699
Acurácia	0,622	0,603	0,574
	[0,560; 0,679]	[0,541; 0,665]	[0,512; 0,636]

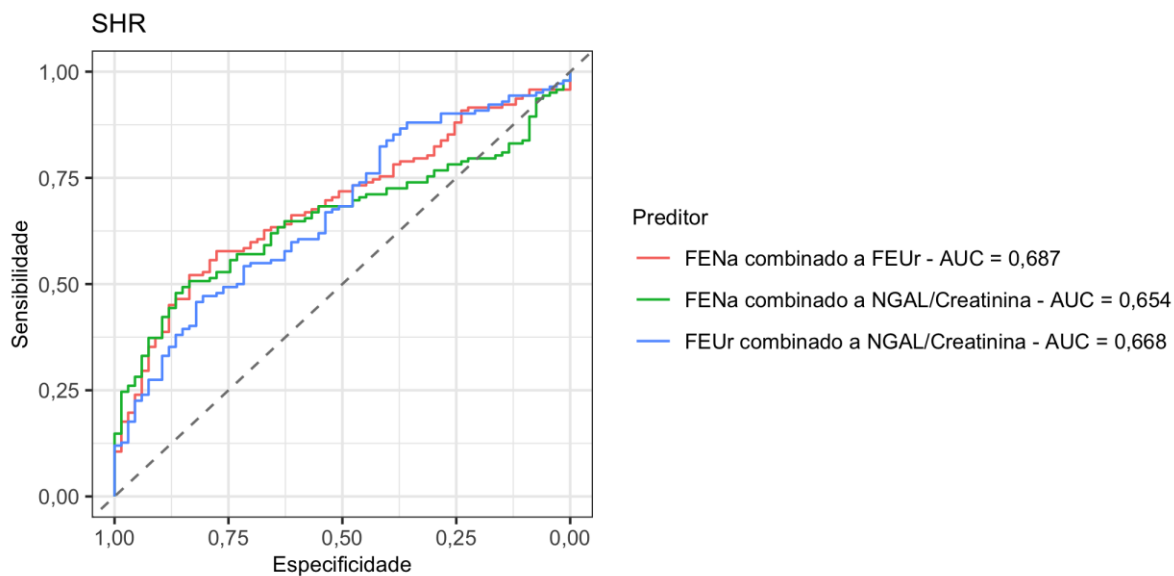
Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Especificidade	0,836 [0,746; 0,925]	0,866 [0,776; 0,940]	0,821 [0,731; 0,910]
Sensibilidade	0,521 [0,437; 0,599]	0,479 [0,394; 0,563]	0,458 [0,380; 0,535]
VPN	0,450 [0,405; 0,500]	0,440 [0,396; 0,487]	0,415 [0,372; 0,464]
VPP	0,871 [0,807; 0,931]	0,884 [0,819; 0,944]	0,844 [0,771; 0,917]
LR-	0,573 [0,468; 0,701]	0,602 [0,501; 0,723]	0,661 [0,547; 0,797]
LR+	3,174 [1,808; 5,573]	3,565 [1,896; 6,704]	2,556 [1,485; 4,399]

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 36 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FENa combinado a NGAL/Creatinina	1,433	0,152	0,456
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	0,658	0,511	1,532
FENa combinado a NGAL/Creatinina <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	-0,369	0,712	2,136

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 49 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de SHR.

AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8.3 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal (versus Não-Pré-renal)

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 37 e 38 e representados na Figura 50.

Tabela 37 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal. N = 209.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Área sob a curva (AUC)	0,690 [0,618; 0,761]; p < 0,001	0,710 [0,641; 0,779]; p < 0,001	0,710 [0,642; 0,779]; p < 0,001
Ponto de corte	0,563	0,463	0,512
Acurácia	0,665 [0,598; 0,727]	0,665 [0,598; 0,732]	0,670 [0,603; 0,732]

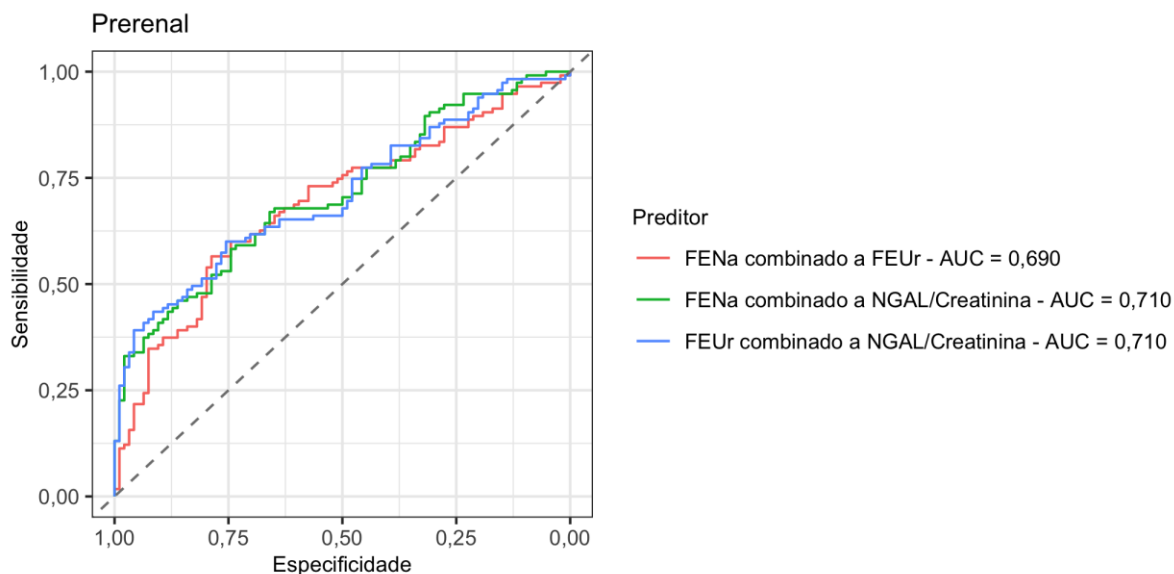
Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Especificidade	0,787 [0,702; 0,872]	0,660 [0,564; 0,755]	0,755 [0,660; 0,840]
Sensibilidade	0,565 [0,470; 0,661]	0,670 [0,583; 0,757]	0,600 [0,513; 0,687]
VPN	0,597 [0,541; 0,659]	0,620 [0,551; 0,695]	0,607 [0,547; 0,670]
VPP	0,765 [0,687; 0,846]	0,706 [0,642; 0,778]	0,750 [0,678; 0,821]
LR-	0,552 [0,437; 0,697]	0,501 [0,372; 0,675]	0,530 [0,412; 0,681]
LR+	2,657 [1,744; 4,046]	1,967 [1,444; 2,680]	2,452 [1,668; 3,605]

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 38 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 209.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FENa combinado a NGAL/Creatinina	-0,491	0,623	1,870
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	-0,630	0,529	1,587
FENa combinado a NGAL/Creatinina <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	-0,010	0,992	2,976

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 50 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de Pré-renal.

AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8.4 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de SHR versus NTA

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 39 e 40 e representados na Figura 51.

Tabela 39 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. NTA. N = 115.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Área sob a curva (AUC)	0,907 [0,852; 0,961]; p < 0,001	0,942 [0,893; 0,990]; p < 0,001	0,848 [0,773; 0,923]; p < 0,001
Ponto de corte	0,550	0,330	0,360
Acurácia	0,861 [0,800; 0,913]	0,904 [0,852; 0,957]	0,800 [0,722; 0,870]
Especificidade	0,940 [0,881; 0,985]	0,910 [0,836; 0,970]	0,851 [0,761; 0,926]

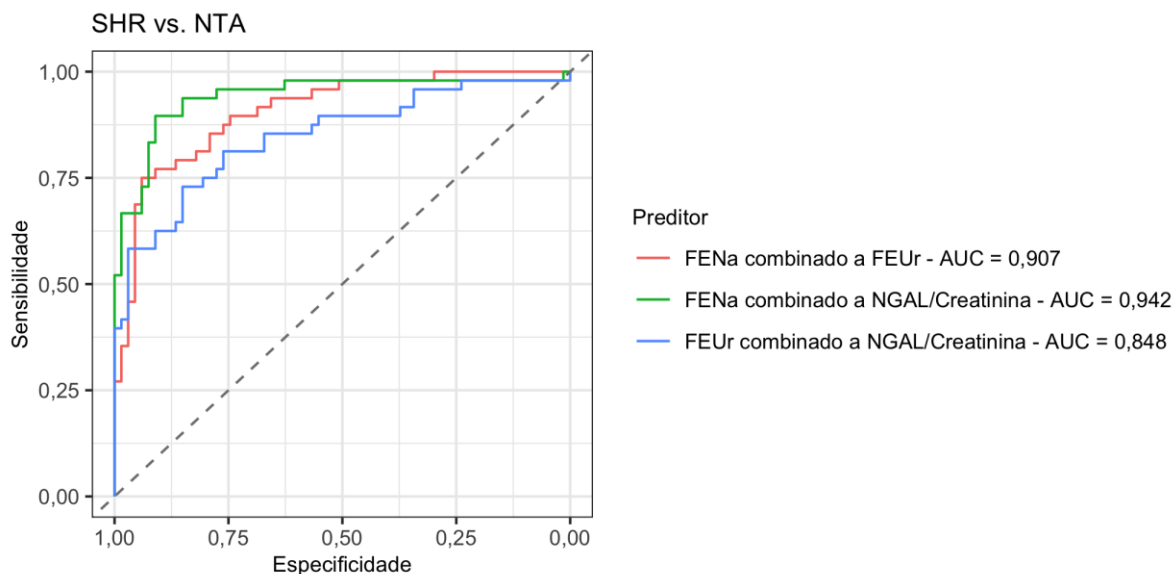
Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Sensibilidade	0,750 [0,625; 0,854]	0,896 [0,792; 0,979]	0,729 [0,604; 0,854]
VPN	0,841 [0,775; 0,903]	0,925 [0,859; 0,983]	0,815 [0,743; 0,889]
VPP	0,902 [0,812; 0,975]	0,880 [0,796; 0,957]	0,783 [0,680; 0,889]
LR-	0,266 [0,162; 0,436]	0,114 [0,050; 0,263]	0,318 [0,198; 0,512]
LR+	12,563 [4,790; 32,949]	10,003 [4,634; 21,596]	4,885 [2,689; 8,876]

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 40 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 115.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FENa combinado a NGAL/Creatinina	-1,917	0,055	0,166
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	1,427	0,154	0,461
FENa combinado a NGAL/Creatinina <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	3,075	0,002	0,006

ROC = *Receiver Operating Characteristic*. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 51 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de SHR vs. NTA.

AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8.5 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus NTA

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 41 e 42 e representados na Figura 52.

Tabela 41 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de Pré-renal vs. NTA. N = 142.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Área sob a curva (AUC)	0,887 [0,828; 0,946]; p < 0,001	0,930 [0,885; 0,976]; p < 0,001	0,869 [0,800; 0,939]; p < 0,001
Ponto de corte	0,264	0,246	0,489
Acurácia	0,831 [0,768; 0,887]	0,873 [0,817; 0,930]	0,866 [0,817; 0,915]

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina (µg/g)
Especificidade	0,798 [0,713; 0,872]	0,894 [0,830; 0,957]	0,989 [0,968; 1,000]
Sensibilidade	0,896 [0,812; 0,979]	0,833 [0,729; 0,938]	0,625 [0,479; 0,771]
VPN	0,939 [0,887; 0,986]	0,914 [0,863; 0,966]	0,838 [0,790; 0,893]
VPP	0,694 [0,611; 0,786]	0,804 [0,707; 0,907]	0,969 [0,900; 1,000]
LR-	0,131 [0,057; 0,301]	0,187 [0,099; 0,352]	0,379 [0,263; 0,546]
LR+	4,432 [2,932; 6,699]	7,833 [4,302; 14,265]	58,750 [8,260; 417,847]

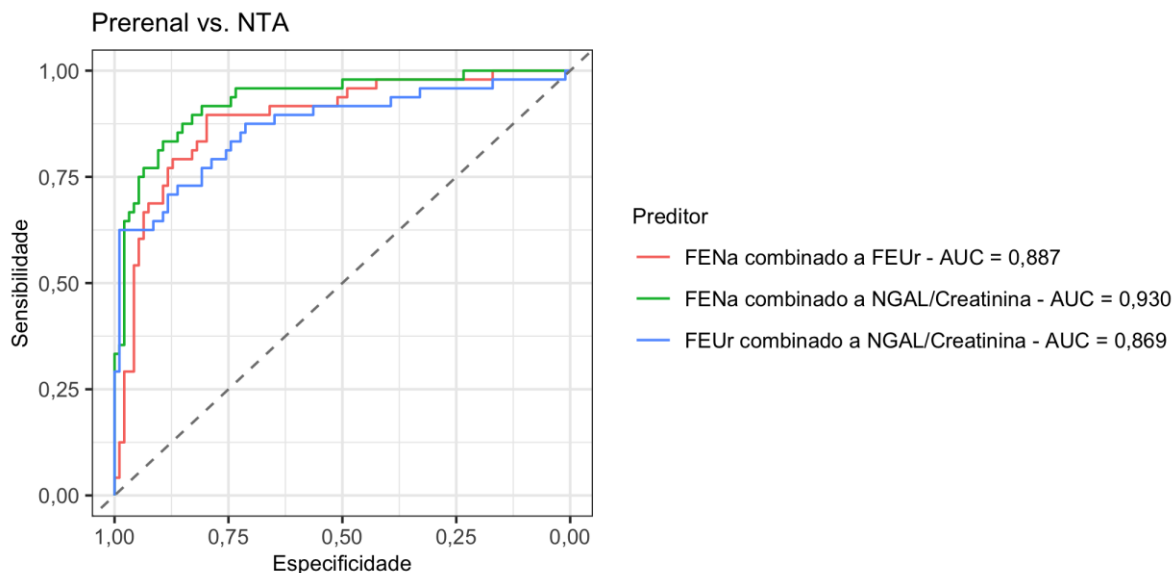
ROC = Receiver Operating Characteristic. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 42 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 142.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr versus FENa combinado a NGAL/Creatinina	-1,322	0,186	0,558
FENa combinado a FEUr versus FEUr combinado a NGAL/Creatinina	0,378	0,705	2,116
FENa combinado a NGAL/Creatinina versus FEUr combinado a NGAL/Creatinina	2,589	0,010	0,029

ROC = Receiver Operating Characteristic. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 52 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de Pré-renal vs. NTA.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

4.8.6 Análise da combinação de FENa, FEUr e NGAL/Creatinina como preditor de Pré-renal versus SHR

Esses resultados estão detalhados nas Tabelas 43 e 44 e representados na Figura 53.

Tabela 43 - Resultados da análise de curva ROC para detecção de SHR vs. Pré-renal. N = 161.

Parâmetro	FENa combinado a FEUr	FENa combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)	FEUr combinado a NGAL/Creatinina ($\mu\text{g/g}$)
Área sob a curva (AUC)	0,627	0,609	0,636
	[0,538; 0,715]; p = 0,005	[0,521; 0,698]; p = 0,016	[0,548; 0,724]; p = 0,002
Ponto de corte	0,574	0,590	0,552
Acurácia	0,621	0,584	0,658
	[0,553; 0,696]	[0,509; 0,652]	[0,584; 0,727]
Especificidade	0,627	0,746	0,537
	[0,507; 0,731]	[0,642; 0,851]	[0,418; 0,657]

Parâmetro	FENa combinado a	FENa combinado a	FEUr combinado a
	FEUr	NGAL/Creatinina (µg/g)	NGAL/Creatinina (µg/g)
Sensibilidade	0,617 [0,521; 0,713]	0,468 [0,372; 0,574]	0,745 [0,660; 0,830]
VPN	0,541 [0,469; 0,619]	0,500 [0,442; 0,560]	0,600 [0,500; 0,700]
VPP	0,702 [0,632; 0,769]	0,724 [0,627; 0,817]	0,693 [0,635; 0,753]
LR-	0,611 [0,445; 0,838]	0,713 [0,563; 0,902]	0,475 [0,315; 0,716]
LR+	1,654 [1,167; 2,344]	1,845 [1,160; 2,933]	1,609 [1,212; 2,138]

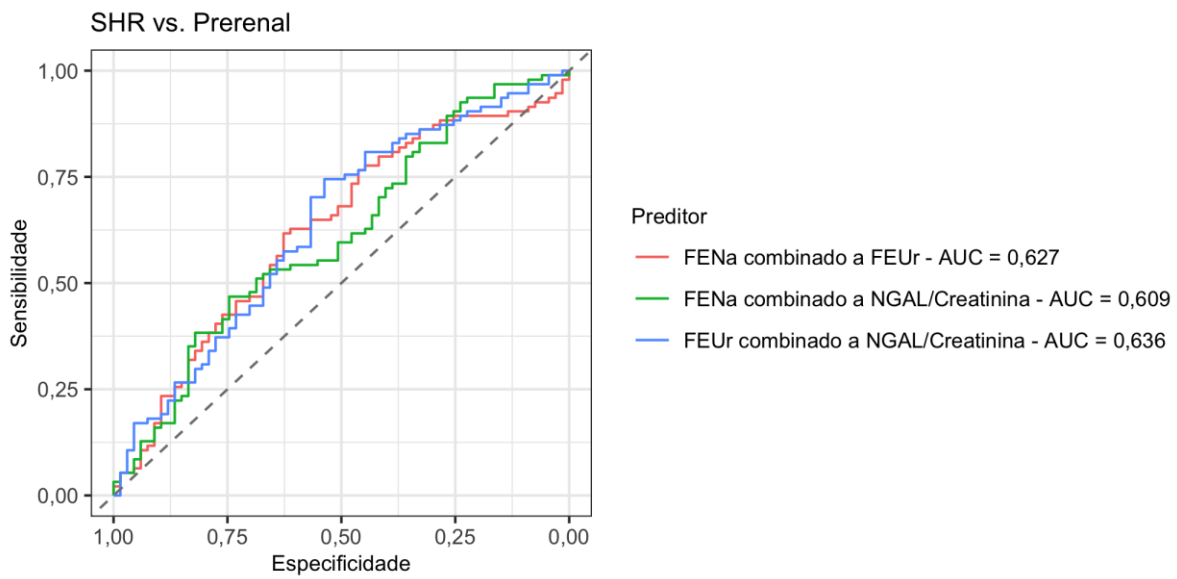
ROC = Receiver Operating Characteristic. Os valores entre colchetes indicam o intervalo de confiança 95%.

Tabela 44 - Resultados da comparação não-paramétrica sugerida por Delong (49) das áreas sob a curva ROC calculadas para os diferentes preditores. N = 161.

Comparação	Estatística Z	p	p ajustado
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FENa combinado a NGAL/Creatinina	0,349	0,727	2,182
FENa combinado a FEUr <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	-0,514	0,607	1,822
FENa combinado a NGAL/Creatinina <i>versus</i> FEUr combinado a NGAL/Creatinina	-0,588	0,556	1,669

ROC = Receiver Operating Characteristic. O p ajustado corresponde ao valor de p ajustado para múltiplas comparações pela correção de Bonferroni.

Figura 53 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para detecção de SHR vs. Pré-renal.



AUC indica a área sob a curva dos preditores FENa combinado a FEUr, FENa combinado a NGAL/Creatinina e FEUr combinado a NGAL/Creatinina, respectivamente.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo buscamos analisar a acurácia de diferentes marcadores bioquímicos e biológicos no diagnóstico diferencial das três principais causas de lesão renal aguda no paciente com cirrose, quais sejam, necrose tubular aguda, síndrome hepatorenal e lesão renal aguda pré-renal. Os principais marcadores avaliados foram fração de excreção de sódio, fração de excreção de ureia e NGAL/ creatinina.

Selecionamos 191 pacientes internados com descompensação aguda da cirrose que apresentavam ascite e LRA e comparamos o desempenho dos marcadores isoladamente ou combinados. Foram estudadas três situações:

- a) NTA *versus* SHR e pré-renal;
- b) SHR *versus* NTA e pré-renal;
- c) Pré-renal *versus* NTA e SHR

As análises das variáveis neste estudo mostraram que o grupo NTA apresenta, em média, valores de FENa superiores ao grupo pré-renal e ao SHR. O ponto de corte de 0,4, que corresponde ao ponto de Youden, tem acurácia de 85% e um equilíbrio entre especificidade, sensibilidade e valores preditivos. Entretanto, se utilizarmos um ponto de corte de 1,2 conseguimos aumentar a razão de verossimilhança positiva para 24, apesar de grande perda de sensibilidade para menos de 30%. Em termos práticos, FENa com valor de 0,4 tem alta probabilidade de ser NTA e valores maiores que 1,2 praticamente são diagnósticos de NTA.

A FEUr embora tenha mostrado neste estudo, em média, no grupo NTA valores superiores aos demais grupos, foi o marcador menos acurado para diferenciar entre as três condições. Os três diferentes pontos de corte utilizados mostraram acurácia de 32% para ponto de corte *rule out* de 11%, 73 % para Youden- 43,6%- e 77% para ponto de corte *rule in* 50,7%, sendo, neste estudo, o exame de menor acurácia para diferenciar NTA.

Yashavanth, *et al.* (2022) (62) realizou um estudo observacional prospectivo em um único centro com 200 pacientes internados para avaliar o papel de FENa e FEUr em diferenciar LRA estrutural (NTA) de funcional (SHR e pré-renal). O autor encontrou acurácia de 76,5% para a FENa com ponto de corte de 0,56 para diferenciar NTA *versus* não NTA e de 61.5 % para a FEUr, com ponto de corte 34,73%. Em nosso estudo, o ponto de corte de 0,4 para FENa mostrou-se com acurácia mais alta, 85%. Em relação à FEUr, o presente estudo utilizando o ponto de corte de 43,6 %, obteve, também, maior acurácia -73%, em relação ao estudo comparado. Apesar de maior acurácia que o citado artigo, consideramos que este marcador teve aplicabilidade limitada no presente estudo para diferenciar NTA de não- NTA.

A comparação entre o estudo realizado por Patidar *et al.* (27) para avaliar a acurácia da FEUr na diferenciação de causas de AKI em cirróticos descompensados apresentou considerável diferença de resultados em relação a este. O autor encontrou AUC de 96% com ponto de corte maior ou igual a 34,41% para diferenciar NTA de não-NTA e, embora o autor não tenha disponibilizado a acurácia encontrada, mesmo com ponto de corte maior utilizado neste estudo de 43,6%, a AUC foi de 53%, portanto divergente dos resultados encontrados naquele estudo.

Os valores para NGAL/creatinina foram, em média, mais altos no grupo NTA. O ponto de corte baixo (118,2 $\mu\text{g/g}$) tem acurácia de 58% devido à sobreposição de valores em relação às duas outras causas de LRA. Quando se aumenta o ponto de corte para 320 $\mu\text{g/g}$, que corresponde ao ponto de Youden, aumentamos a acurácia para 83% e a razão de verossimilhança positiva para 5,4 com especificidade de 86% e sensibilidade de 70%. Porém ao se aumentar o ponto de corte para 1540 $\mu\text{g/g}$ obtém-se uma especificidade de 99%, embora haja perda da sensibilidade para 40%, com aumento da razão de verossimilhança positiva para 65. Esses resultados foram estatisticamente significantes com $p < 0,001$. Em termos práticos, um valor de NGAL creatinina de 320 $\mu\text{g/g}$ traz alta probabilidade para o diagnóstico de NTA e um valor maior que 1540 $\mu\text{g/g}$ é praticamente diagnóstico de NTA. A FENa e o NGAL/Creatinina mostraram maior acurácia que a FEUr para diagnosticar NTA.

Huelin *et al.*(2019) (10) em um estudo prospectivo realizado no Hospital Clínico de Barcelona avaliaram o desempenho do marcador NGAL em 320 pacientes internados consecutivamente na Unidade de Fígado com descompensação da cirrose e AKI. Os resultados mostraram AUC de 80% utilizando ponto de corte 799 $\mu\text{g/g}$. Neste estudo, o ponto de corte de 320 $\mu\text{g/g}$ obteve AUC 86%, e mesmo com o ponto de corte utilizado sendo menor, os resultados encontrados corroboram que este marcador consegue diferenciar NTA de não NTA.

Em relação à SHR, no presente estudo os valores de FENa, em média, foram menores que os do grupo pré-renal e NTA. O ponto de corte de 0,20 tem especificidade e sensibilidade de 62 e 69%, respectivamente, com acurácia de 65%. Se o ponto de corte subir para 0,28, que corresponde ao ponto de Youden, diminui a especificidade, que cai para 50%, a sensibilidade aumenta para 84%, mas a acurácia cai para 61%. A razão de verossimilhança positiva é semelhante nos dois menores pontos de corte. A sobreposição de valores nas três condições é responsável pela baixa acurácia. Entendemos que um valor de FENa mais baixo tem maior probabilidade de ser SHR, mas não a diferencia das outras duas.

A FEUr como preditor de SHR teve acurácia 69%. Novamente aqui encontramos uma sobreposição dos valores encontrados nos grupos SHR e Não-SHR, o que limita a diferenciação da SHR.

NGAL/Creatinina não conseguiu identificar SHR, pois apresentou acurácia de 50%. Embora os valores sejam mais baixos que nos grupos não SHR, houve uma sobreposição de valores, o que na prática impede a diferenciação da SHR das não SHR.

O grupo pré-renal apresentou valores de FENa menores que o grupo não pré-renal, quando considerados juntos SHR e NTA, entretanto os valores se sobrepõem nas três condições. Todos os pontos de corte utilizados (0,03, 0,56 –Youden- e 1,1) apresentaram acurácia menor que 59%. A FENa não diferenciou a LRA pré-renal das não pré-renais.

Embora a FEUr tenha as médias mais altas na LRA pré-renal em relação aos dois outros grupos comparados em conjunto, a acurácia foi menor ou igual a 60% devido à sobreposição de valores nos três grupos, não conseguindo diferenciar LRA pré-renal de não pré-renal

NGAL/creatinina teve acurácia de até 66% nos três pontos de corte utilizados. Quando comparados com os grupos não pré-renal o NGAL/creatinina não diferenciou adequadamente LRA pré-renal das duas outras.

A comparação entre os três marcadores não conseguiu separar LRA pré-renal das outras duas condições sendo encontradas AUC de 54% para FENA, 63% para FEUr e 40% para Ngal/creatinina.

Tomados em conjunto, os dados obtidos indicam que valores elevados de FENa e NGAL/creatinina favorecem o diagnóstico de NTA. Então passamos a analisar a combinação de dois marcadores entre si para detecção de NTA *versus* não-NTA. FENa combinado a NGAL-creatinina teve acurácia de 88% (versus FENa isolado 85% e NGAL/creatinina isolado 85%) com sensibilidade de 87% e especificidade de 88%. FENa combinado a FEUr teve acurácia de 89% (versus 70% isoladamente) com sensibilidade de 73% e especificidade de 94%. Por último FEUr combinado a NGAL-creatinina teve acurácia de 75%. Neste estudo, a associação dos marcadores FENa combinado a FEUr e FENa combinado a NGAL/creatinina aumentou a acurácia diagnóstica para detectar NTA.

A associação dos marcadores como preditor de SHR *versus* não SHR, teve acurácia de até 62 %. Essa ausência de aumento na acurácia permite concluir que não haveria grandes benefícios práticos de se associar de forma rotineira esses marcadores, exceto quando queremos excluir lesão estrutural renal (NTA).

A associação dos marcadores como preditor de pré-renal *versus* não pré-renal teve acurácia de até 67 %, semelhante aos marcadores sem associação (até 66%), não parecendo haver vantagem em combiná-los nesse cenário.

Analisando os marcadores combinados como preditor de SHR *versus* NTA, FENa combinado a FEUr apresentou acurácia de 86%, FENa combinado a NGAL/creatinina 90% e FEUr combinada a NGAL 80% o que nos leva à conclusão que a associação dos marcadores neste estudo favorece a diferenciação precoce entre as duas condições.

A combinação dos marcadores para diferenciar pré-renal *versus* NTA apresentou acurácia de 87% para a associação FENa e NGAL/creatinina. FENa e FEUr teve acurácia de 87 % e FEUr e NGAL/creatinina 86%. Analisando esses dados percebemos vantagem na associação FENa e NGAL/creatinina para detectar NTA em face de LRA pré-renal. Entretanto, os marcadores tiveram baixa acurácia (63%) para diferenciar as LRA funcionais (SHR *versus* pré-renal).

Comparando nossos resultados com a literatura, observamos que no estudo de Belcher *et al.* (2014) (63), a FENa apresentou valores mais baixos em pacientes com SHR, de 0,1%, mas não diferiu entre pacientes com pré-renal (0,27%) ou NTA (0,31%). A acurácia global foi 56% para o ponto de corte 0,1%.

Por esse motivo, no presente estudo optamos por estabelecer três pontos de corte diferentes, baseados no ponto de Youden e nas razões de verossimilhança. Acreditamos que essa abordagem permitiria melhor discriminação entre LRA intrínseca (NTA) e funcional (SHR e pré-renal). Tradicionalmente aceita-se que a FENa é o marcador mais confiável e mais utilizado. Valores abaixo de 1% favorecem o diagnóstico de causas funcionais de LRA, enquanto valores acima de 1% apoiam o diagnóstico de NTA na população geral. Entretanto, ao longo do tempo esse ponto de corte foi revisado, à medida que se reconheceram situações que interferem com a função glomerular ou tubular, resultando em mudança no manejo renal do sódio e, conseqüentemente, resultados inacurados da FENa. Casos de glomerulonefrite, mioglobínúria, nefrite intersticial aguda são alguns exemplos de valores falsamente baixos da FENa. Pela mesma perspectiva, o uso de diuréticos, que reduzem a reabsorção de sódio, está associada a resultados pouco confiáveis, sendo um fator limitante para sua utilização.

Deve-se ainda considerar que nos momentos iniciais após um episódio de hipotensão arterial ou redução da perfusão renal, os rins ainda conservam um padrão que sugere LRA pré-renal. Posteriormente a isquemia prolongada irá modificá-lo. De modo similar, deve-se levar em conta que a FENa foi desenvolvida para pacientes oligúricos e que a medida do volume urinário poucas vezes acompanha o cálculo da FENa, limitando sua interpretação.

A LRA na cirrose representa uma situação especial para interpretação da FENa. Ocorre intensa reabsorção de sódio pelos túbulos, atingindo graus elevados na ascite refratária e SHR. Nesse cenário, o ponto de corte tradicional de 1% é claramente inadequado e as publicações mais recentes enfatizam que valores abaixo de 0,1-0,2% são evidências de LRA funcional e, no contexto apropriado, de SHR. (64)

A FEUr, por muitos anos, ficou em segundo plano na Hepatologia, tendo ressurgido no estudo de Patidar *et al.*, que demonstrou valores médios de FEUr estatisticamente diferentes entre as diferentes causas de LRA (pré-renal 30.1 vs SHR 20.2 vs NTA 43.6, $p < 0.001$). A AUC (cutoff, Sn/Sp) foi 0.96 (33.4, 85/100) para NTA vs não-NTA; 0.87 (28.7, 75/83) para SHR vs não-SHR, e 0.81 (21.6, 90/61) para pré-renal vs SHR. (27)

A ureia é reabsorvida principalmente nos segmentos proximais dos néfrons e sua reabsorção é pouco afetada por diuréticos. Essa seria a vantagem teórica da FEUr, que teria melhor acurácia em paciente sob diureticoterapia. (64)

Se realmente a FEUr oferece vantagens em termos de melhora da acurácia quando comparada à FENa é objeto de controvérsia na literatura. Evidências mostram que existe transporte ativo de ureia nos túbulos renais. Este fato modifica nosso entendimento sobre a relação entre diuréticos (conhecido interferente no transporte ativo do sódio) e FEUr, uma vez que outras condições que interferem com o transporte ativo, em tese, podem interferir nos valores da FEUr. Tais condições incluem sepse, gênero, idade, infusão de proteínas, doenças hepáticas e drogas. O conceito por trás da FEUr assume seu transporte passivo. Todavia, o conceito atual leva em conta o transporte ativo modulado por transportadores transmembrana especializados, como UT-A1 e UT-A3 nos ductos coletores, UT-A2 na alça descendente de Henle e UT-B na *vasa recta*. As citocinas causam *dowregulation* desses transportadores na presença de infecção, fato que deve ser fortemente ponderado no paciente com cirrose, uma vez que infecções bacterianas são justamente a causa mais comum de LRA nesse grupo de pacientes. A FEUr distingue entre LRA pré-renal e intrínseca, porém 80% dos diagnósticos incorretos sugerindo pré-renal foram relatados na presença de infecção. (65)

A habilidade em diagnosticar pré-renal, tanto para a FENa quanto para a FEUr, foram estabelecidas em estudos de pacientes oligúricos (débito urinário abaixo de 500 mL por dia). Volume urinários mais altos reduzem essas frações. No estudo de Patidar, (27) o débito urinário não foi documentado, de forma que permanece incerto se haveria diferença entre pacientes oligúricos e não oligúricos e entre os pacientes do presente estudo. Igualmente, a sensibilidade de 68% na coorte de validação deve ser levada em conta, assim como a falta de informação

sobre drogas que interferem na secreção tubular e sobre infecções e diarreia, condições sabidamente associadas a valores alterados da FEUr. (28)

Valores elevados de NGAL urinário são encontrados em pacientes com NTA, uma vez que este marcador é característico de necrose de células tubulares renais. Este fato ajuda no diagnóstico diferencial entre as principais causas de LRA. A combinação de FENa e NGAL elevados é uma característica da NTA. Nos quadros funcionais, sem lesão tubular intrínseca, os valores de FENa e NGAL são baixos, refletindo a incapacidade em excretar sódio e a integridade estrutural dos túbulos. No estudo de Fagundes (66), a presença de infecção do trato urinário foi associada a valores mais elevados de NGAL quando comparados a pacientes não infectados. Provavelmente, está associado à leucocitúria, uma vez que NGAL é um peptídeo leucocitário. Pacientes com NTA apresentaram NGAL urinário acentuadamente mais elevado (417 $\mu\text{g/g}$ creatinina (239–2242) mediana e intervalo interquartil) quando comparados aos pacientes com pré-renal 30 (20–59) e SHR 76 (43–263) $\mu\text{g/g}$ creatinina ($p < 0.05$).

O presente estudo apresenta aspectos que o distinguem de outros sobre o tema. Foram incluídos somente pacientes com cirrose, ascite e LRA. Este aspecto permite a obtenção de casuística homogênea, pois a presença de ascite é uma condição *sine qua non* para desenvolver SHR em pacientes com cirrose. Pacientes com ascite apresenta dinâmica diferente do sódio em relação a paciente sem ascite, de forma que estudos que não separam esses grupos são heterogêneos e de difícil interpretação. No presente estudo, o diagnóstico de LRA foi estabelecido com bases clínicas e adjudicado pelo painel de especialistas, com boa concordância. Pela mesma perspectiva, os marcadores em estudo não foram utilizados para definir o diagnóstico, demonstrando aderência ao guideline STARD. O uso de drogas que interferem na função glomerular ou tubular, ou que possam participar da progressão da LRA, foi investigado, evitando resultados falsos.

As limitações do presente estudo devem ser comentadas. Os critérios atuais de LRA em cirrose dispensam a medida do volume urinário para a maioria dos pacientes, ficando limitada aos pacientes hospitalizados e com sonda vesical. Deste modo, não correlacionamos os marcadores estudados com o volume urinário, no sentido de identificar subgrupos (oligúricos vs não oligúricos) com diferentes performances nos testes. Esta é uma limitação da maior parte dos estudos. Do mesmo modo, não há dados robustos que confirmem histologicamente a causa de LRA, de forma que se torna difícil descartar que tenha havido mudança fenotípica de um quadro funcional para lesão intrínseca ao longo da evolução do paciente.

Qualquer marcador ou índice, avaliados pontualmente na história evolutiva da LRA, pode ser insuficiente para o diagnóstico diferencial. É fato reconhecido, aliás demonstrada no

presente estudo, a possibilidade de progressão da LRA, tanto em relação à mudança de grau como de fenótipo. Parece haver um *continuum* entre as principais causas de LRA. Deste modo, percentuais variáveis de pré-renal ou SHR podem progredir para NTA em dado momento da sua evolução. Tal evolução pode ser sutil e não capturada clinicamente, mas pode ser refletida por valores elevados de FENa e NGAL. Por sua natureza dinâmica, a LRA necessitaria de avaliações seriadas ou mesmo de novos marcadores, isoladamente ou associados. Todavia, no estágio atual do conhecimento, os marcadores devem ser considerados como ferramentas de apoio à história clínica detalhada, exame do sedimento urinário, evolução com o tratamento e desfecho clínico, como forma de estabelecer o diagnóstico correto da causa da LRA.

O estudo da LRA é um campo de investigação promissor. Estudos futuros sobre a relação entre marcadores e progressão e resposta ao tratamento são necessários. Do mesmo modo, a caracterização da LRA na síndrome *Acute-on-Chronic Liver Failure* é esperada em publicações próximas no sentido de proporcionar diagnóstico e tratamento precoce.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo:

- 1- Os marcadores fração de excreção de sódio, fração de excreção de ureia e NGAL/ creatinina permitiram o diagnóstico diferencial acurado entre LRA intrínseca (NTA) e funcional (SHR e pré-renal).
- 2- Para a fração de excreção de sódio, os melhores pontos de corte para excluir ou diagnosticar NTA foram 0,1 e 1,2%. O ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi 0,4%.
- 3- Para a fração de excreção de ureia, os melhores pontos de corte para excluir ou diagnosticar NTA foram 11 e 50,7. O ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi 43,6%.
- 4- Para NGAL/creatinina, os melhores pontos de corte para excluir ou diagnosticar NTA foram 118 e 1540 $\mu\text{g/g}$. O ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi 320 $\mu\text{g/g}$.
- 5- A acurácia, baseada no ponto de Youden, da FENa, FEUr e NGAL/creatinina para diagnóstico de NTA foi 85%, 73% e 83%, respectivamente.
- 6- As acurácias para a combinação de marcadores foram: FENa/FEUr 89%, FENa/NGAL/creatinina 88% e FEUr/NGAL/creatinina 75%.

REFERÊNCIAS

1. Kellum, J. A.; Lameire, N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1), **Critical Care** 17: 204. 2013
2. Mehta, R.L.; Kellum, J. A.; Shah, S. V. et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**,11(2): 31-39. 2007
3. Negi, S.; Koreeda, D.; Kobayashi, S. et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. **Seminars in Dialysis**, 31(5): 519-527. 2018
4. Ronco, C.; Kellum, J. A.; Mehta, R. Acute dialysis quality initiative (ADQI). **Nephrology Dialysis Transplantation**, 16: 1555–1558. 2001
5. Aspelin, P.; Barsoum, R. S.; Burdmann; E. A. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney international Supplements**, 2: 1–138. 2012
6. Chanchaoenthana, W.; Leelahavanichkul, A.; Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? **World Journal of Gastroenterology**, 25(28): 3684-3703. 2019.
7. Kellum, J. A.; Levin, N.; Bouman, C. et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. **Current Opinion Critical Care**, 8: 509-14. 10. 2002
8. Salerno, F.; Gerbes, A.; Ginès, P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Postgraduate Medicine Journal**, 84(998): 662-70. 2008.
9. Arroyo, V.; Ginès, P.; Gerbes, A.L.; et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. **Hepatology**, 23(1): 164-76. 1996
10. Huelin, P.; Solà, E.; Elia, C. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. **Hepatology**, 70(1): 319-333. 2019
11. Brochard, L.; Abroug, F.; Brenner, M. et al. ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, 181(10):1128-55. 2010
12. Angeli, P.; Ginès, P.; Wong, F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. **Journal of Hepatology**,; 62(4): 968-74. 2015

13. Bellomo, R.; Ronco, C.; Kellum, J. A. et al. 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**, 8: 204-212. 2004
14. Piano, S.; Rosi, S.; Maresio, G. et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. **Journal of Hepatology**, 59(3): 482-489. 2013.
15. Karvellas, C. J.; Durand, F.; Nadim, M. K. Acute Kidney Injury in Cirrhosis. **Critical Care**, 31(4): 737-750. 2015
16. Thakar, C. V.; Christianson, A.; Freyberg, R.; Almenoff, P.; Render, M. L. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. **Critical Care Med**, 37:2552-2558. 2009.
17. Angeli, P.; Garcia-Tsao, G.; Nadim, M. K.; et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. **Journal of Hepatology**, 71(4): 811-822. 2019
18. Steiner, R. W. Interpreting the fractional excretion of sodium. **American Journal of Medicine**, 77(4): 699-702. 1984
19. Francoz, C.; Durand, F.; Kahn, J. A. et al. Hepatorenal Syndrome. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, 14(5): 774-781. 2019.
20. Ginès, P.; Solà, E.; Angeli, P. et al. Hepatorenal syndrome. **Nature Review Disease Primers**, 4(1): 23. 2018.
21. Simonetto, D. A.; Ginès, P.; Kamath, P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. **BMJ**, 14: 370:m2687. 2020.
22. Arroyo, V.; Terra, C.; Ginès, P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. **Journal of Hepatology**, 46(5): 935-46. 2007.
23. Schrier, R. W.; Shchekochikhin, D.; Ginès, P. Renal failure in cirrhosis: pré-renal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 27(7): 2625-2628. 2012.
24. Perazella, M. A.; Wilson, F. P. Acute kidney injury: Preventing acute kidney injury through nephrotoxin management. **Nature Review Nephrology**, 12(9): 511-522. 2016.
25. Bouglé, A.; Duranteau, J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. **Contributions for Nephrology**, 174: 89-97. 2011.
26. Bouchard, J.; Acharya, A.; Cerda, J.; et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, 10(8): 1324-1331. 2015.

27. Patidar, K. R.; Kang, L.; Bajaj, J. S.; et al. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. **Hepatology**, 68(1): 224-233. 2018.
28. Sanguankeo, A.; Upala, S. Limitations of Fractional Excretion of Urea in Clinical Practice. **Hepatology**, 69(3): 1357. 2019.
29. **DIRETRIZES DA AMB SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA-INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA**
30. Carvounis, C. P.; Nisar, S.; Guro-Razuman, S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. **Kidney International**, 62(6): 2223-2229. 2002.
31. Lima, C.; Macedo, E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. **Disease Markers**, 4907024. 2018.
32. Allegretti, A. S.; Solà, E.; Ginès, P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. **Am J Kidney Dis.**, Nov, 76(5):710-719. 2020.
33. Diskin, C. J.; Stokes, T.J.; Dansby, L. M.; Radcliff, L.; Carter, T. B. Toward the optimal clinical. Use of the fraction excretion of solutes in oliguric azotemia. **Ren Fail**, 32:1245-1254. 2010.
34. Schmidt, C.; Hocherl, K.; Bucher, M. Cytokine-mediated regulation of urea transporters during experimental endotoxemia. **Am J Physiol Renal Physiol**, 292: F1479-1489. 2007.
35. Bossuyt, P. M.; Reitsma, J. B.; Bruns, D. E.; et al. For the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. **BMJ**, 351: h5527. 2015.
36. Moreau, R.; Jalan, R.; Gines, P.; et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. **Gastroenterology**, 144:1426-37. 2013.
37. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, 315:801-810. 2016.
38. Wong, F.; Nadim, M. K.; Kellum, J. A. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. **Gut**, 60: 702-9. 2011.
39. Jaffé, M.; Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. **Z Physiol Chem**, 10:3 91-400. 1886.
40. Fabiny, D. L.; Ertinghausen, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. **Clin Chem**, 17: 696-700. 1971.
41. Bartels, H.; Böhmer, M. Micro-determination of creatinine. **Clinical Chim Acta**, 32: 81-85. 1971.
42. Richterich, R.; Colombo, J. P. Klinische Chemie. 4th ed. Basel: **Karger S**, 319-324. 1978.

43. Talke, H.; Schubert, G, A. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. **Klin Wochenschr**, 43:174. 1965.
44. Tiffany, T.O.; Jansen, J. M.; Burtis, C. A.; et al. Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a GeMSAEC Fast Analyzer. **Clin Chem**, 18:829-840. 1972.
45. Sampson, E. J.; Baired, M. A.; Burtis, C. A.; et al. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: Optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. **Clin Chem**, 26:816-826. 1980.
46. Iwata, J.; Nishikaze, O. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. **Clin Chem**, 25(7):1317-1319. 1979.
47. Luxton, R. W.; Patel, P.; Keir, G.; et al. A micro-method for measuring total protein in cerebrospinal fluid by using benzethonium chloride in microtiter plate wells. **Clin Chem**, 35(8):1731-1734. 1989.
48. Hohnadel, D. C.; Koller, A. Urine protein total. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. **Methods in clinical chemistry**, St. Louis, Mosby. 1987.
49. DeLong, E. R.; DeLong, D. M.; Clarke-Pearson, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, 44: 837-845. 1988.
50. Steyerberg, E. W.; Bleeker, S. E.; Moll, H. A.; Grobbee, D. E.; Moons, K. G . Internal and external validation of predictive models: A simulation study of bias and precision in small samples. **Journal of Clinical Epidemiology**, 56: 441-447. 2003.
51. Mchugh, M. L. The chi-square test of independence. **Biochemia medica**, v. 23, n. 2, p. 143–149. 2013.
52. Sharpe, D. Chi-square test is statistically significant: Now what? **Practical Assessment, Research, and Evaluation**, v. 20, n. 1, p. 8, 2015.
53. Sullivan, G. M.; FEINN, R. Using effect size—or why the P value is not enough. **Journal of graduate medical education**, v. 4, n. 3, p. 279–282. 2012.
54. Cohen, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.
55. Yigit, S.; MENDES, M. Which Effect Size Measure is Appropriate for One-Way and Two-Way ANOVA Models?: A Monte Carlo Simulation Study. **REVSTAT-Statistical Journal**, v. 16, n. 3, p. 295–313. 2018.
56. Field, A. **Discovering statistics using IBM SPSS statistics**. Thousand Oaks, CA: Sage. 2013.
57. Tomczak, M.; Tomczak, E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. **Trends in sport sciences**, v. 1, n. 21, p. 19–25. 2014.

58. Youden, W. J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, v. 3, n. 1, p. 32–35. 1950.
59. Trevethan, R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 307. 2017.
60. R Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2021
61. Landis, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **biometrics**, p. 159–174. 1977.
62. Yashavanth H. S. G., Nitin J., Arun K., Nagaraja P. R., Gujjarapudi D. , Mithun S., Rajesh G., Manu T., Mohan R., Priyadarshini J., Anand K., Pramod K., Bhushan B., Mohan V. T., D. Nageshwar R. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. **Journal of clinical and experimental hepatology**. v. 12, n. 3. p 899–9. 2022.
63. Belcher, J. M., Sanyal, A. J, Peixoto, A. J., Perazella, M.A., Lim J., Thiessen-Philbrook, H., Ansari N., Coca, S. G., Garcia-Tsao, G., Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. **Hepatology**. Aug;60(2):622-32. 2014.
64. Pépin, M. N., Bouchard, J., Legault, L., & Ethier, J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, 50(4), 566–573. 2007.
65. Diskin, C. J., Stokes, T. J., Dansby, L. M., Radcliff, L., & Carter, T. B. The comparative benefits of the fractional excretion of urea and sodium in various azotemic oliguric states. **Nephron. Clinical practice**. 114(2), c145–c150. 2010.
66. Fagundes, C., Pépin, M. N., Guevara, M., Barreto, R., Casals, G., Solà, E., Pereira, G., Rodríguez, E., Garcia, E., Prado, V., Poch, E., Jiménez, W., Fernández, J., Arroyo, V., & Ginès, P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. **Journal of hepatology**, 57(2), 267–273. 2012.