

LUÍS TADDEO FILHO

**ACURÁCIA DA LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE DE
NEUTRÓFILOS (NGAL) NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA
INJÚRIA RENAL AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade do
Extremo Sul Catarinense para obtenção
do título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Maria Inês da
Rosa

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio José
Grande

**CRICIÚMA
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

T121a Taddeo Filho, Luís.

Acurácia da lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) no diagnóstico precoce da injúria renal aguda em crianças: revisão sistemática e meta-análise / Luís Taddeo Filho ; orientadora: Maria Inês da Rosa ; coorientador: Antônio José Grande. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.

68 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2016.

1. Injúria renal aguda - Diagnóstico. 2. Gelatinase dos Neutrófilos. 3. Lipocalina. 4. Precisão da medição dimensional. I. Título.

CDD 22. ed. 616.614



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão.

Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 266

Com início às 08h00 (oito horas) do dia dezesseis do mês de dezembro de 2016 (dois mil e dezesseis), realizou-se, no Mini Auditório do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **Luis Taddeo Filho**, sob a orientação da Prof.^a Dra. Maria Inês da Rosa, intitulada **"ACURÁCIA DA LIPOCALINA ASSOCIADA A GELATINASE DE NEUTRÓFILOS (NGAL) NO DIAGNÓSTICO DA INJÚRIA RENAL AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANALISE"**. A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado; Prof. Dr. Eduardo Pacheco Rico (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado e Prof.^a Dra. Fernanda de Oliveira Meller (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: **APROVADO**, o aluno finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 09h00 (nove horas), dos quais eu, Diana Ghisi Daniel, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com a Prof.^a Dra. Maria Inês da Rosa Coordenadora do Programa. Criciúma, 16 (dezesseis) de dezembro de 2016 (dois mil e dezesseis).

Prof.^a Dra. Maria Inês da Rosa
Coordenadora PPGCS
Prof.^a Dra. Maria Inês da Rosa
Coordenadora do PPGCS

Diana Ghisi Daniel
Diana Ghisi Daniel
Secretária

INFORMAÇÕES

Esta dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver, será apresentada no formato tradicional e o conjunto do trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que hoje só vivem dentro de mim e das minhas irmãs
Suely (Biji Biji) e Denise (Dê).

AGRADECIMENTOS

À Silvia (Sil), Julia (Ju) e Ligia (Li) por pavimentarem todos os meus caminhos.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Maria Inês da Rosa (Marinês) e ao meu co-orientador Prof. Dr. Antônio José Grande por iluminarem este caminho.

Ao Prof. Dr Aytan Miranda Sipahi que cuidou de algumas peças para o veículo me levar.

Ao meu amigo Claudenir Oliveira Souza (Tady) pela sensatez e lógica singular impediu que eu caísse no acostamento.

A todos os colegas contemporâneos do Laboratório de Epidemiologia, especialmente a Tamy Colonetti e Everton Possamai Della que, em seus caminhos, me mostraram que eu também poderia seguir o meu.

Grato por tudo!

RESUMO

O objetivo deste trabalho de pesquisa foi estimar a acurácia da Lipocalina associada à Gelatinase dos Neutrófilos humanos (NGAL) como um biomarcador para o diagnóstico precoce da Injúria Renal Aguda (IRA) em crianças, realizado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Instituiu-se uma busca nas bases de dados Medline, LILACS, Scopus, Embase, Cochrane Central Register de Ensaios Controlados e ISI Web of Science em publicações de janeiro de 1990 a outubro de 2016. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática precisaram ter medido os níveis de NGAL no plasma e/ou na urina de crianças com risco aumentado de IRA e em que se permitiu a construção de tabelas de contingência 2x2. A partir de então calculou-se a sensibilidade e especificidade. A verificação de vieses foi realizada de acordo com QUADAS-2 e a análise estatística com o software Stata 14 e RevMan 5.3. Foram selecionados e analisados 13 estudos, que incluíram 1.629 crianças, sendo 559 com IRA e 1070 não desenvolveram IRA. Para a NGAL urinária a sensibilidade combinada foi de 0,74 (IC de 95% 0,59-0,85) e uma especificidade combinada de 0,94 (IC 95% 0,89-0,97); para NGAL plasmática a sensibilidade combinada foi de 0,80 (IC de 95% 0,64-0,90) e uma especificidade combinada de 0,87 (IC 95% 0,74-0,94). Com esses resultados concluímos que o nível de NGAL é um importante biomarcador para a detecção precoce da IRA em crianças.

Palavras-chave: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL; IRA; AKI, crianças, QUADAS-2.

ABSTRACT

The aim of this research was to estimate the accuracy of Lipocalin associated with human neutrophil gelatinase (NGAL) as a biomarker for the early diagnosis of Acute Kidney Injury (AKI) in children, performed through a systematic review of the literature. A comprehensive search was conducted in the Medline, LILACS, Scopus, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ISI Web of Science databases in publications from January 1990 to October 2016. The studies included in this systematic review had to have measured the levels of NGAL in the plasma and / or urine of children with an increased risk of AKI and in which the construction of 2x2 contingency tables was allowed. Sensitivity and specificity were then calculated. The bias verification was performed according to QUADAS-2 and statistical analysis with Stata 14 and RevMan 5.3 software. Thirteen studies were selected and analyzed, including 1,629 children, of which 559 had AKI and 1070 did not develop it. For urinary NGAL, the combined sensitivity was 0.74 (95% CI 0.59-0.85) and a combined specificity of 0.94 (95% CI 0.89-0.90). For plasma NGAL the combined sensitivity was 0.80 (95% CI 0.64-0.89) and a combined specificity was 0.87 (95% CI 0.74-0.94). With these results, we conclude that the level of NGAL is an important biomarker for the early detection of ARF in children.

Keywords: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL; IRA; AKI, crianças, QUADAS-2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critério <i>KDIGO</i> para o diagnóstico de Injúria Renal Aguda.....	26
Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos (baseado no PRISMA 2009).....	41
Figura 3 - Gráfico de floresta de sensibilidade e especificidade de NGAL urinária para detecção de IRA	46
Figura 4 - Gráfico de curva ROC resumida para NGAL urinária na IRA ..	47
Figura 5 - Gráfico de floresta de sensibilidade e especificidade de NGAL plasmática para detecção de IRA.....	48
Figura 6 - Gráfico de curva ROC resumida de NGAL plasmática para IRA	49
Figura 7 - Resultados das avaliações de cada estudo de acordo com o QUADAS-2	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos primários	44
Tabela 2 - Tabela de contingência nas amostras urinárias e plasma em crianças com IRA.	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a1-MG	Microglobulina a1
<i>ADQI</i>	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
<i>AKIN</i>	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
<i>AUCROC</i>	<i>Area Under the Curve Receiver-operating Characteristic</i> Área sob a Curva de Características Operacionais do
Receptor	
CEC	Circulação extra-corpórea
D+SHU	Diarreia associada a Síndrome Hemolítica Urêmica
<i>DOR</i>	<i>Diagnostic Odds Ratio</i> - Razão de Chances Diagnósticas
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<i>IL-18</i>	<i>Interleukin-18</i> (Interleucina 18)
IRA	Injúria Renal Aguda
<i>KDIGO</i>	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
<i>KIM-1</i>	<i>Kidney injury molecule-1</i> (Molécula de injúria Renal)
<i>L-FABP</i>	<i>Liver-type fatty acid binding proteins</i> (Proteínas ligadas a
Ácidos Graxos Hepáticos)	
LRA	Lesão Renal Aguda
MA	Microalbumina urinária
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidas
NGAL	Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin
NIC	Nefropatia Induzida por Contraste
pRIFLE	pediatric modified Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage
Kidney Disease	
RFGe	Ritmo de Filtração Glomerular estimado
<i>RIFLE</i>	<i>(R-Risk) (I-Injury) (F-Failure) (L-Loss) (E-End-stage renal disease)</i> .
SE	Setor de Emergência
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UCr	Creatinina urinária
UTIp	Unidade Terapia Intensiva Pediátrica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 EVIDÊNCIAS HISTÓRICAS	24
1.2 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE INJÚRIA RENAL AGUDA	26
1.3 A LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE DOS NEUTRÓFILOS OU <i>NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)</i>	27
1.4 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E INJÚRIA RENAL AGUDA ..	30
1.4.1 EPIDEMIOLOGIA	31
1.4.2 CAUSAS	32
1.4.3 FISIOPATOLOGIA	32
1.4.4 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA	34
1.4.5 Tratamento.....	34
2 OBJETIVOS	36
2.1 OBJETIVO GERAL	36
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3 MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	37
3.2 LOCAL DO ESTUDO	37
3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS	37
3.3.1. Critérios de inclusão dos estudos.....	37
3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	38
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	39
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS	39
3.7 ANÁLISE DOS DADOS	39
3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉSES	40
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	52
6 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

A Nefrologia, um vultoso capítulo da Medicina, é uma especialidade clínica de grande dinamismo, tanto no sentido de práticas técnicas quanto na produção de conhecimentos científicos. É imperioso que evidências clínicas no diagnóstico de nefropatias sejam sistematicamente alcançadas e reforçadas para concretizar novos conceitos, reduzir incertezas e otimizar as tomadas de decisões no atendimento à saúde (RIELLA, 2010).

Em todos os campos da medicina, o diagnóstico precoce tem reconhecido benefício na percepção estatística da significativa redução tanto na mortalidade quanto nas sequelas e todo esforço se justifica no desenvolvimento de pesquisas sobre métodos diagnósticos que repercutam na redução de maus desfechos, sobretudo em patologias que matam 50% dos pacientes ou mais. A Injúria Renal Aguda (IRA) é um exemplo em que uma alta mortalidade decorre também de um atraso no diagnóstico devido à escassez de precoces sinais clínicos e marcadores (HAASE et al, 2009).

A Lipocalina associada à Gelatinase de Neutrófilos humanos (NGAL) é um promissor marcador não invasivo da IRA em fase precoce, possibilitando, com sua detecção, a antecipação de medidas terapêuticas, a melhora do prognóstico e a redução da alta taxa de mortalidade por IRA, que apesar dos avanços tecnológicos ainda beira os 50% (HAASE-FIELITZ et al, 2012).

A maior meta-análise já realizada no mundo (Susantitaphong, 2013) mostrou uma incidência de 33,7% em internações de crianças contra 21,6% em adultos. Concluiu que 1 em cada 3 crianças e 1 em cada 5 adultos desenvolvem IRA durante internações considerando todas as causas.

A IRA em crianças é sinal de pior desfecho se for considerada a taxa de mortalidade dentro da população infantil e em países de baixa renda (SUSANTITAPHONG et al, 2013).

Crianças com cardiopatias congênitas são extremamente vulneráveis ao desenvolvimento de IRA já que podem necessitar de diversas cirurgias para a reparação dessas anomalias, porém, essas crianças, em geral, não apresentam doença aterosclerótica e diabetes e, assim, enquadram-se perfeitamente em grupos de teste para biomarcadores de isquemia renal de modo prematuro (DENT et al, 2007).

Enfim, por ser a IRA uma síndrome de causas heterogêneas e numerosas, que demanda altos custos tecnológicos e financeiros e gerar complicações graves e duradouras, a pesquisa para o dimensionamento da acurácia da NGAL é o esforço que se justifica.

1.1 EVIDÊNCIAS HISTÓRICAS

Não houve nenhum período na história em que a humanidade não sofresse pela IRA, desde possíveis envenenamentos, quando seres coletores, passando pelos períodos de caçadores, em que traumas, hemorragias, infecções, ataques de animais peçonhentos etc. eram frequentes, nos traumas em combates (conflitos visando dominação) e fenômenos naturais (terremotos com soterramentos, por exemplo) e até o presente, quando, somados às causas anteriores, a raça humana experimenta drogas nefrotóxicas (antibióticos, contrastes radiológicos etc.) (EKNOYAN et al, 2008).

Durante as guerras, muitos soldados que sobreviviam aos traumas, hemorragias e grandes queimaduras decorrentes dos combates evoluíam com quadros clínicos heterogêneos, nos quais a diminuição do volume urinário, ainda que frequente, tinha valor semiológico pobre e não era totalmente explorado. Entendia-se que o fato se revertia quando o doente se recuperava dos ferimentos (EKNOYAN et al, 2008).

Em 1941, durante a Segunda Grande Guerra (1939-1945), o reumatologista Dr. Eric Bywaters (1910-2003) descreveu o que foi considerado o primeiro trabalho sobre IRA ao descrever o que chamou de *Crush Syndrome* (Síndrome do esmagamento – em que atribuiu à mioglobina a lesão tubular renal), no *British Medicine Journal*. Tratava-se de quatro vítimas de um desabamento, causado por um dos bombardeios de Londres, sendo que todas evoluíram com oligúria, anúria e todas vieram a falecer (DIXON et al, 2003; BYWATERS, BEALL, 1941).

Na mesma época, o médico holandês Willem Johan Kolff (1911-2009), na Holanda ocupada pelos nazistas, sensibilizado ao testemunhar a morte dolorosa de um jovem de falência renal, dedicou-se a desenvolver o que ele chamou “rim artificial” (COOLEY et al, 2009). Tal iniciativa pioneira trouxe o reconhecimento da importância dos rins na manutenção da vida.

O grande progresso sobre o conhecimento a respeito da doença também se deveu ao trabalho do americano John P. Merrill (1917–1984), que descreveu o curso clínico, a reversibilidade e o tratamento com o dispositivo desenvolvido pelo holandês Willem Johan Kolff. Em 1950 o americano George Schreiner (1922-2012), como chefe da *Division of Nephrology at Georgetown University Hospital*, implementou o tratamento hemodialítico e assim o modelo clínico da Insuficiência Renal Aguda estava arraigado como uma doença bem definida, entendida e tratada (EKNOYAN et al, 2008).

Por mais de quatro décadas a Insuficiência Renal Aguda foi diagnosticada apenas quando a oligúria se apresentava e seu principal marcador, a Creatinina, estava elevada. Apesar do sucesso da diálise no

controle volêmico e metabólico, a evidente frustração dos nefrologistas com o prognóstico desses pacientes ajudou a propagar o aforismo “os pacientes morrem com Insuficiência Renal Aguda e não de Insuficiência Renal Aguda (BARROS et al, 2006).

Para estabelecer uma delimitação sobre a constituição da doença a *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*, uma composição multidisciplinar, com Intensivistas e Nefrologistas, formulou, no ano de 2004, o Critério *RIFLE* que consiste na classificação da lesão renal em três graus de severidade e dois graus de desfecho. Os primeiros são o Risco (*R-Risk*), a Injúria (*I-Injury*) e a Falência (*F-Failure*) e os seguintes são a perda da função (*L-Loss*) e a insuficiência irreversível crônica (*E-End-stage renal disease*). Os graus são determinados pela redução da filtração glomerular, estimada por meio do nível de Creatinina e pela medida do fluxo urinário, devendo-se levar em conta os níveis de Creatinina antes do insulto renal (BARROS et al, 2006). A partir do entendimento de que a doença é conceituada a partir do risco de sua ocorrência, a denominação Insuficiência Renal Aguda passou a ser chamada de Injúria Renal Aguda. Essas denominações passaram por uma fase em que se falava em Lesão Renal Aguda (LRA) encontrada em vários estudos, mas toda essa terminologia se refere a uma mesma entidade clínica.

Em setembro de 2005 as principais sociedades de Nefrologia e Terapia Intensiva do mundo reuniram-se na Holanda, por meio de seus representantes, e criaram o que simplificou o Critério *RIFLE*, reduzindo a IRA a três estágios, basicamente englobando os desfechos do Critério *RIFLE* no estágio 3 de um novo Critério chamado de *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*.

A *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, uma organização desenvolvedora e implementadora de guias e instruções para o desenvolvimento da Nefrologia no mundo, gerenciada pela norte-americana *National Kidney Foundation* (BARROS et al, 2006) é uma instituição de caridade, autogerida, liderada por voluntários independentes, estabelecidos na Bélgica, responsáveis perante o público e aos pacientes que serve. ([Http://kdigo.org/home/about-us/](http://kdigo.org/home/about-us/)). A *KDIGO*, em fevereiro de 2011, englobou ambos os critérios na definição e uniformização do conceito de IRA, tornando-o mais refinado, para efeito de suas publicações e recomendações, sempre imbuídas na Medicina Baseada em Evidências. As diretrizes *KDIGO* para IRA foram publicadas em março de 2012 (*KDIGO*, 2012).

A figura 1, apresentada a seguir, contém uma tabela que resume o critério *KDIGO*, que foi usado para o diagnóstico de IRA em todos os estudos incluídos na presente revisão:

Figura 1 - Critério *KDIGO* para o diagnóstico de Injúria Renal Aguda.

Estágio	Creatinina Sérica	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 vezes o valor basal OU aumento $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5\mu\text{mol/l}$)	$< 0,5$ ml/Kg/h durante 6 a 12h
2	2,0 a 2,9 vezes o valor basal	$< 0,5$ ml/Kg/h ≥ 12 h
3	3 vezes o valor basal ou Cr$\geq 4,0$mg/dL ($\geq 356,6\mu\text{mol/l}$) OU necessidade de terapia de substituição renal OU RFG_e $< 35\text{ml/min/1,73m}^2$ (< 18 anos)	$< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24h OU anúria ≥ 12h

Cr: Creatinina sérica

RFG_e: Ritmo de Filtração Glomerular estimado

Fonte: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*

1.2 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE INJÚRIA RENAL AGUDA

Os mecanismos relacionados com a fisiopatologia da IRA vêm adquirindo interesse cada vez maior nos últimos anos (Ronco et al, 2007 e 2010). Apesar do avanço no diagnóstico e tratamento, a IRA representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações graves, bem como aumento de mortalidade (COCA et al, 2007 e 2009). A falta de biomarcadores confiáveis resulta em um inaceitável atraso no diagnóstico clínico, o que limita fortemente uma abordagem terapêutica precoce (MCCULLOUGH et al, 2010).

Biomarcadores, por definição, são componentes do sangue ou urina que podem ser mensurados. Um biomarcador ideal da IRA é aquele que pode ser obtido de forma não invasiva e fácil de medir. Além disso, deve prever lesão renal antes que os danos histológicos se configurem, identificar o local da lesão, avaliar gravidade e prognóstico da doença pelo processo patológico

e deve estar disponível para a maioria dos laboratórios clínicos a um custo razoável. Novos biomarcadores parecem ser úteis para orientar a intervenção e o acompanhamento específico da progressão da doença (SACHIN et al, 2011).

Apesar de os níveis de Creatinina no sangue serem comumente usados como medida da função renal, a creatininemia é principalmente um marcador de filtração glomerular e não podendo ser considerada um biomarcador ideal para a estimativa da lesão renal, pois é inapropriado para diagnosticar lesão renal tubular na ausência de redução significativa na Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Na verdade, a Creatinina no sangue aumenta apenas depois de metade da função renal ser perdida, o que pode levar alguns dias após o insulto renal ter ocorrido (COCA et al, 2007; CRUZ et al, 2011).

Muitos biomarcadores têm sido sugeridos para uma detecção precoce e precisa de IRA tais como a Cistatina C, a Interleucina 18 (*Interleukin-18* ou *IL-18*), Molécula de injúria Renal (*Kidney injury molecule-1* ou *KIM-1*), Proteínas ligadas a Ácidos Graxos Hepáticos (*Liver-type fatty acid binding proteins* ou *L-FABP*), mas o mais promissor continua sendo a NGAL. Entre eles apenas a Cistatina C e o NGAL estão disponíveis comercialmente (CRUZ et al, 2011).

1.3 A LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE DOS NEUTRÓFILOS OU *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)*

A NGAL, também conhecida como lipocalina de neutrófilos humanos, lipocalin-2, siderocalin, 24p3, ou LCN2, é uma molécula pequena de 178 aminoácidos que pertence à superfamília de lipocalinas, que são proteínas especializadas em ligação e transporte pequenas moléculas hidrofóbicas (DEVARAJAN et al, 2010; FLOWER, NORTH, ATTWOOD, 1993; CLIFTON, CORRENT, STRONG, 2009). Foi inicialmente isolada do sobrenadante de neutrófilos ativados e identificado como um polipeptídeo de 25 kDa ligada covalentemente à gelatinase de neutrófilos. Enquanto a maioria da NGAL apresenta-se na forma monomérica, também ocorrem nas formas diméricas e triméricas, todas em um complexo com a gelatinase dos neutrófilos. A forma monomérica é secretada pelos túbulos renais lesados enquanto a dimérica é predominantemente secretada pelos neutrófilos (DEVARAJAN et al, 2006).

A NGAL é normalmente expressa em níveis muito baixos em vários tecidos humanos, incluindo rim, pulmão, estômago e cólon. A expressão da NGAL é acentuadamente induzida em epitélios lesionados. Por exemplo, as concentrações são elevadas no soro de pacientes com infecções bacterianas

agudas, no escarro de indivíduos com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica e fluido brônquico dos pulmões com enfisema. Foi inicialmente identificada por Técnicas de Microarray (“microarranjo”) como uma das primeiras proteínas gene-induzidas no rim após a lesão isquêmica ou nefrotóxica em modelos animais e foi facilmente detectado no sangue e na urina logo após a IRA. Estes resultados têm gerado uma série de estudos translacionais para avaliar a NGAL como um novo biomarcador de LRA humana (DEVARAJAN et al, 2010).

A região promotora do gene da NGAL contém sítios de ligação para um número de fatores de transcrição, incluindo o fator nuclear NF- κ B. Isto pode explicar a expressão constitutiva, assim como induzível, de NGAL em vários dos tecidos não-hematopoiéticos. Como outras lipocalinas, NGAL forma uma estrutura terciária em forma de barril com um cálice hidrofóbico que liga pequenas moléculas lipofílicas. Os principais ligantes para NGAL são sideróforos, pequenas moléculas de ligação de Ferro (DEVARAJAN et al, 2010).

Os sideróforos são sintetizados por bactérias para remover os íons Ferro das imediações, e utilizam transportadores específicos para recuperar o complexo Ferro-sideróforo, assegurando o fornecimento de Ferro. A propriedade da NGAL em quelar o sideróforo pode, portanto, torná-lo um agente bacteriostático (GOETZ et al, 2002).

Por outro lado, sideróforos produzidos por eucariontes participam do transporte bidirecional (intra e extracelular) de íons Ferro mediado pela NGAL, o que é central para várias respostas celulares, tais como a proliferação e diferenciação (SCHMIDT et al, 2007).

Esta propriedade acarreta um potencial mecanismo molecular para o papel documentado da NGAL no aumento do fenótipo epitelial. Durante o desenvolvimento embrionário do rim, a NGAL promove diferenciação epitelial das células progenitoras mesenquimais, que conduz à geração de glomérulos, túbulos proximais, alças de Henle e túbulos distais (YANG et al, 2002).

No entanto, a expressão da NGAL também é acentuadamente induzida em células epiteliais lesadas, incluindo o rim, cólon, fígado e pulmão. Isto é provavelmente mediado através da NF- κ B, que é conhecido por ser rapidamente ativada em células epiteliais após lesões agudas (MELDRUM et al, 2002) e desempenha um papel central no controle da sobrevivência e proliferação celular (HAUSSLER et al, 2005). No contexto de um órgão maduro lesado, tal como o rim, o papel biológico da indução pela NGAL é a de uma marcada preservação de função, atenuação da apoptose e uma resposta proliferativa aumentada (MISHRA et al, 2004). Por fim, a NGAL é acentuadamente induzida em um número de Cânceres humanos, em que

representa, frequentemente, ser uma previsão de mau prognóstico (DEVARAJAN et al, 2007).

A maioria dos resultados das dosagens de NGAL descritos na literatura foram obtidos utilizando ensaios de ELISA à base de investigação que estão atualmente disponíveis a partir de fontes comerciais, tais como Bioporto (Gentofte, Dinamarca) e R & D Systems (MN, EUA). Estes ensaios são exatos, mas não são práticos no contexto clínico. Nesse aspecto, um avanço importante foi o desenvolvimento de um kit para a dosagem da NGAL plasmática (Dispositivo Triage®, Biosite Inc., CA, EUA). Várias publicações confirmaram a utilidade e precisão do dispositivo Triage® NGAL em adultos em estado crítico (HAASE-FIELITZ; HAASE; DEVARAJAN, 2014).

O ensaio é fácil, com resultados quantitativos disponíveis em 15 minutos, requer apenas um microlitro de sangue total ou plasma, e está atualmente sendo testado em estudos multicêntricos para posterior validação. Além disso, um imunoensaio para a dosagem de NGAL urinário foi desenvolvido para uma plataforma clínica (analisador Architect®, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, EUA) (HAASE-FIELITZ; HAASE; DEVARAJAN, 2014).

Este teste também é fácil de realizar, uma vez que não tem passos manuais antes das medidas, fornece um primeiro resultado disponível em 35 min e requer apenas 150 ul de urina. Uma avaliação recente do Architect® mostrou boa precisão, sensibilidade e reprodutibilidade de lote para lote e boa conservação em curto prazo. No entanto, o armazenamento em longo prazo exige uma temperatura de -70°C para a estabilidade da amostra (HAASE-FIELITZ; HAASE; DEVARAJAN, 2014).

Estudos a respeito da confiabilidade dos biomarcadores urinários e séricos visando a detecção de IRA estabelecida, IRA precoce e estratificação de riscos de pacientes com LRA demonstram que a Cistatina C sérica, interleucina 18 (IL-18) e molécula de lesão renal 1 (KIM-1) são os melhores marcadores para diagnóstico de lesão renal estabelecida. No diagnóstico precoce de lesão aguda renal, os biomarcadores com melhores resultados são a cistatina C sérica, NGAL e IL-18, glutathione-S-transferase- π e γ -glutathione-S-transferase. Para a predição de riscos de mortalidade após lesão renal aguda, os biomarcadores mais indicados são N-acetyl- β -D-glucosaminidas e urinária, KIM-1 e IL-18 (SANTOS, 2011).

Já foram estudados mais de 20 biomarcadores de IRA, cada um deles com grande relevância para a verificação do dano renal, com ênfase na lesão isquêmica. Para que o biomarcador seja considerado ideal, ele deve ser facilmente mensurável, sem interferência de variáveis biológicas diversas, além de detectar uma lesão renal de forma precoce e estratificar seu risco.

NGAL é o biomarcador mais utilizado em estudos clínicos, porém, a combinação de diferentes marcadores pode ser uma prática de maior eficiência, englobando diferentes fases da lesão (PEREZ et al, 2013).

A NGAL é expressa em níveis baixos em diferentes tecidos humanos, como pulmão, estômago, cólon e células epiteliais do túbulo proximal e sua detecção pode ocorrer em até 2 horas após a isquemia, tendo seus níveis aumentados conforme a duração da isquemia. Estudos apontam que em populações de adultos e crianças a IRA mais comumente investigada foi após cirurgia cardíaca, seguida por IRA em pacientes criticamente doentes e os expostos aos meios de contraste por angiografia coronariana. A NGAL demonstrou ser um preditor útil em fase precoce de IRA, funcionando de modo efetivo em amostras de urina e plasma (PEREZ et al, 2013).

Além disso, NGAL tem elevado valor de prognóstico para desfechos clínicos tais como necessidade de diálise e mortalidade de pacientes. Todavia, destaca-se que a grande produção extrarrenal em função de estresse sistêmico pode elevar sua excreção urinária na ausência de LRA, além de aumentar na Doença Renal Crônica (DRC), não somente na aguda e, assim, poderá confundir sua interpretação em algumas situações específicas (PEREZ et al, 2013).

1.4 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E INJÚRIA RENAL AGUDA

A Insuficiência Renal Aguda é uma situação clínica decorrente da redução repentina da habilidade dos rins de exercer suas funções excretoras, reguladoras e secretoras, acarretando desequilíbrios na constância do meio interno, sobretudo pela queda do ritmo de filtração glomerular, retenção de compostos nitrogenados (Ureia e Creatinina), geralmente com redução do volume urinário e com consequências frequentemente fatais (PAOLUCCI et al, 1982; RIELLA et al, 2010). Apesar dos avanços tecnológicos nas terapias de substituição renal na manutenção da vida e da farmacologia no tratamento das causas básicas e das comorbidades, a mortalidade por Insuficiência Renal Aguda ainda se mantém elevada, ao redor de 50% em inúmeros trabalhos da literatura (ZATZ, 2000; SACHIN et al, 2011).

A Insuficiência Renal Aguda pode ser caracterizada como declínio rápido da taxa de filtração glomerular, problema bastante comum, de incidência elevada, com ênfase no ambiente hospitalar. A condição responde por 1% das internações hospitalares no mundo, leva à complicação de 7% dos casos e a incidência sobe para 40% a 60% em pacientes internados em UTI. A taxa de mortalidade se mantém em torno de 50% nas últimas décadas (SACHIN et al, 2011).

A Insuficiência Renal Aguda é cada vez mais reconhecida em todos os campos da prática médica. Infelizmente, esta síndrome tem sido permeada por definições inconsistentes, esquemas fisiopatológicos simplistas, e ferramentas de diagnóstico insensíveis durante o insulto inicial. Os recentes avanços na definição de Insuficiência Renal Aguda, visando entender sua fisiopatologia e melhorar a precisão do diagnóstico com as ferramentas de testes disponíveis, eventualmente, terão impacto sobre o manejo da doença e desfechos clínicos.

Pela necessidade de se delimitar a definição da doença no intuito de estudá-la e pesquisá-la e pela percepção clínica de que a precocidade do diagnóstico pode mudar o seu curso com antecipação de medidas terapêuticas especiais, o conceito de Insuficiência Renal Aguda ganhou amplitude na recente concepção de IRA. Nela, a ação dos fatores risco e lesão ganharam valor, ainda que não externem sinais clínicos, e auxiliam nas tomadas mais precoces de decisões e na previsão de complicações, antes da falência, da perda e da terminalidade funcional do órgão. Geralmente, só quando as alterações propedêuticas são evidentes, o nefrologista é chamado e então as terapias substitutivas da função renal são implementadas (LATTANZIO, 2009).

1.4.1 Epidemiologia

A afirmação de que a Insuficiência Renal Aguda acomete 5% dos pacientes internados e 30% (chegando a até 70%) em Unidades de Terapia Intensiva está presente em vários estudos e em capítulos (ZATZ, 2000; RIELLA 2010); de livros de texto em Nefrologia que tratam do assunto.

Um levantamento de dados sobre a incidência e mortalidade nos usuários do sistema de saúde público norte-americano entre 1992 e 2001 mostrou uma incidência crescente de IRA, ao redor de 11% ao ano, e que a doença acomete mais homens do que mulheres, mais idosos do que jovens e mais afrodescendentes do que outras raças (XUE et al, 2006).

Outro levantamento, agora epidemiológico, usando dados administrativos dos desfechos da IRA em pacientes internados evidenciou um significativo aumento de mortalidade desses pacientes em comparação com outros sem IRA a ponto de se concluir que a IRA pode ser causa de mortalidade, contrariando a cultura médica anterior na qual os pacientes morriam com IRA e não de IRA. Mostrou também que, em comparação com outras falências (Cardíaca, Hepática, Neurológica e Respiratória) a Renal é a que mais prolonga o tempo de internação (LIANGOS 2006).

A mais recente Meta-análise sobre a incidência da IRA no mundo concluiu que um em cada cinco adultos e uma em cada três crianças

hospitalizadas apresentam algum grau dessa condição clínica e que a mortalidade vem apresentando decréscimo, mas não conseguiu evidenciar a tendência de crescimento da incidência (SUSANTITAPHONG et al, 2013).

Em suma, a IRA é uma situação clínica frequente, com alta mortalidade, que agrava outras doenças, consumidora de recursos tecnológicos e financeiros. Merece, por fim, a atenção dos órgãos governamentais, das instituições que realizam pesquisas, dos profissionais da saúde que atendem os pacientes e de todos os tomadores de decisões em todos os níveis de atendimento à saúde.

1.4.2 Causas

A etiologia da IRA é classificada em causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais. As pré-renais são decorrentes da redução da perfusão sanguínea nos casos de hipotensão por hipovolemia absoluta, nas hemorragias e desidratações, ou relativa, nas falhas da bomba cardíaca (Insuficiência Cardíaca, arritmias, por exemplo) e nos grandes aumentos do continente vascular (Sepse, por exemplo). Intrinsecamente, os rins perdem suas funções nas doenças vasculares, glomerulares, tubulares e/ou intersticiais. As doenças pós-renais envolvem obstruções intrínsecas (cálculos e tumores) e extrínsecas (compressões ureterais e até uretrais externas), além das disfunções vesicais (ZATZ, 2000).

Em um estudo com 143 pacientes com necrose tubular, 62% apresentaram mais de uma condição aguda e 48% mais de um fator de risco para Insuficiência Renal Aguda. Destaca-se fatores como hipotensão, exposição excessiva a aminoglicosídeos, pigmentúria e desidratação como fatores significantes de lesões agudas, enquanto sepse e administração de contraste radiológico não foram percebidas como causas de necrose tubular (RASMUSSEN et al, 1982).

1.4.3 Fisiopatologia

A maior parte dos conhecimentos que se tem hoje a respeito da IRA é derivada de modelos experimentais em roedores por clampamento temporário das artérias renais, chamados de lesão por isquemia e reperfusão (Schettino, 2012).

Os mecanismos patogênicos podem ser explicados dividindo-os em alterações tubulares, microvasculares e inflamatórias. As alterações tubulares envolvem a despolarização, a descamação, a necrose tubular aguda e a apoptose. As alterações microvasculares envolvem a lesão do endotélio dos capilares peritubulares e comprometimento hemodinâmico glomerular

(LAMEIRE et al, 2005). As alterações inflamatórias envolvem mecanismos complexos envolvendo a participação de leucócitos (Macrófagos, Neutrófilos e Linfócitos) e uma série de múltiplos eventos (Devarajan, 2010).

O dano inicial que acomete os Túbulos Renais é originado por dois fatores imbricados: a isquemia e a nefrotoxicidade. Imbricados porque a isquemia impõe um prolongamento temporal da exposição tubular a produtos nefrotóxicos e a nefrotoxicidade determina uma vasoconstrição pré-glomerular (feedback túbulo-glomerular) que acarreta mais isquemia. Pelo insulto ser inicialmente Tubular Renal, a condição clínica é potencialmente reversível, uma vez que os Túbulos Renais possuem capacidade regenerativa (BONVENTRE et al, 2003). O acometimento glomerular é posterior no tempo, secundário na causa e invariavelmente irreversível em estágios adiantados atingidos com grande rapidez (BONVENTRE et al, 2003).

A isquemia das células tubulares, pela redução de aporte de Oxigênio, causa queda dos níveis de Adenosina Trifosfato (ATP) que, além de diminuir a atividades das bombas de membrana causando acúmulo de Cálcio no citosol, ativam um Fator Despolimerizador de Actina (ADF) que vai desestruturar o citoesqueleto acarretando importantes alterações funcionais e estruturais. Uma delas é a despolarização celular em que a membrana celular apical, voltada para a luz tubular, perde sua estrutura de borda em escova e de co-transportadores e adquirem moléculas de adesão (Integrinas) e Bombas de Sódio e Potássio (Na-K ATPase), outrora presentes na membrana basolateral, voltada para a membrana basal em contato com o interstício medular renal (DEVARAJAN et al, 2006).

O Cálcio intracelular estimula vários sistemas enzimáticos como o da Fosfolipase A2 (importante na lesão da membrana, na produção de Ácido Araquidônico e substâncias inflamatórias como Leucotrienos e Tromboxanos), assim como ativação da Xantina Oxidase, Oxido Nítrico sintase e Calpaína (DEVARAJAN et al, 2006).

Na reperusão, as substâncias mencionadas promovem a formação de Espécies Reativas ao Oxigênio (ROS) que dependendo da quantidade poderá levar a três principais processos. Se houver maior quantidade de ROS ocorrerá a destruição da membrana celular pela peroxidação lipídica. Em menor quantidade, haverá desencadeamento da apoptose (via liberação da expressão do gene p53 e conseqüente ativação das Caspases) ou desinibição da NF-κB com formação e liberação de citocinas inflamatórias (DEVARAJAN et al, 2006).

As células, então despolarizadas, com perda de adesão intercelular (*Tag junctions*) e da membrana basal, se destacam e vão obstruir a luz do túbulo ao se aderirem umas às outras e às que estão ainda presas à membrana basal, impedindo o escoamento do filtrado, com conseqüente elevação da

pressão intratubular que, por sua vez, refletirá, por retrodifusão, na Filtração Glomerular (DEVARAJAN et al, 2006).

As alterações microvasculares envolvem processos semelhantes com necrose, destruição, apoptose e descamação das células endoteliais dos capilares peritubulares, com formação de substâncias quimiotáticas acarretando atração de leucócitos (macrófagos, neutrófilos, linfócitos) e de moléculas de adesão promovendo obstrução capilar, agravando ainda mais a isquemia. Os leucócitos, ainda, infiltram o interstício medular e se aderem à membrana basal lesando adicionalmente o epitélio tubular (DEVARAJAN et al, 2006).

1.4.4 Abordagem diagnóstica

A IRA é uma condição clínica que deve residir na mente do médico durante o raciocínio clínico que envolve a semiotécnica da avaliação no atendimento e com conhecimento prévio das manifestações clínicas das doenças concomitantes, pré-existentes ou que causam seu aparecimento.

O exame complementar que elucida o diagnóstico da IRA na sua fase estabelecida é a simples dosagem de Creatinina e Ureia séricas. Análises laboratoriais que relacionam dosagens iônicas entre o plasma e a urina podem ser usadas para diferenciar causas pré-renais das renais intrínsecas (LAMEIRE et al, 2005). Importante também é classificar o quadro clínico dentro dos critérios *RIFLE* e *AKIN* (ou *KDIGO* que refinou os dois critérios) que consideram as mínimas elevações da Creatinina sérica juntamente com o débito urinário (THOMAS, 2014). O diagnóstico específico da causa pode depender de procedimentos mais invasivos e arriscados como a biópsia renal (PROJETO DIRETRIZES CFM, *KDIGO*, 2012).

1.4.5 Tratamento

Nas fases iniciais em que estão presentes o risco, o insulto e o dano, o afastamento da causa e medidas de reposição volêmica, visando o restabelecimento da perfusão renal, são suficientes para a recuperação funcional do órgão. Nas fases de falência e perda da função, embora polêmicas acrescentam-se medidas dietéticas para reduzir a entrada de compostos que produzem sobrecarga de produtos demandantes do sistema renal, como substâncias nitrogenadas (proteínas), íons como o Potássio, radicais ácidos e a própria sobrecarga hídrica. Tais medidas também visam a redução do estado hipercatabólico (RIELLA, 2010).

A instituição de terapia de depuração sanguínea artificial, ou diálise, que visa a substituição do desempenho excretor e regulador dos rins, é frequentemente necessária nas fases de falência e nos desfechos que

envolvem a perda da função, devendo ser associadas às medidas de suporte vital até que o organismo se recupere ou se adapte à insuficiência crônica e terminal (LAMEIRE et al, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a acurácia da NGAL no diagnóstico precoce de Injúria Renal Aguda em crianças.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a acurácia da NGAL no prognóstico da IRA em crianças;
- b) Avaliar a acurácia da NGAL no diagnóstico de IRA no plasma e na urina.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo caracteriza-se por uma Revisão Sistemática.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense no Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Esta revisão focou em estudos observacionais nos quais foram comparados os níveis séricos e urinários do teste diagnóstico de interesse (NGAL) na Injúria Renal Aguda. Dos artigos selecionados apenas um se referia a um delineamento caso-controle; todos os outros se referiam a estudos de coorte.

3.3.1. Critérios de inclusão dos estudos

Para critérios de inclusão, em cada estudo observacional foi necessário que tenha sido realizado o diagnóstico de IRA em crianças pelos critérios *RIFLE*, *AKIN* ou *KDIGO* que a definem de acordo com a Creatinina: aumento da Creatinina sérica (> 50% da linha de base no prazo de sete dias) ou como Nefropatia Induzida por Contraste (NIC - aumento de creatinina sérica > 25% ou 0,5mg / dL em adultos ou > 50 % em crianças dentro de 48 horas) e que tenham sido dosados os níveis de NGAL séricos, urinários ou ambos.

3.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos que não permitiram a construção de tabelas de contingência 2 x 2 e os com casos de IRA em que a NGAL era usada como critério diagnóstico sem mensuração da acurácia.

3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Antes de iniciar a pesquisa, foi realizado o registro do projeto de revisão sistemática no PROSPERO (*International prospective register of systemic reviews*, <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>). Após aprovado, o projeto recebeu o código CRD42015024153 e, posteriormente, foi iniciada uma busca exaustiva e minuciosa das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Excerpta Medical Database* (Embase), *Cochrane Library*, por publicações relevantes de 1990 até outubro de 2016. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos: "NGAL" combinando com "AKI".

A pesquisa foi limitada para humanos e não houve restrição de idioma. A lista de referência, de todos os estudos primários selecionados, foi revisada para identificar outras citações relevantes.

MEDLINE-PUBMED

1. Acute Kidney Injury [tw]
2. AKI [tw]
3. #1 OR #2
4. neutrophil gelatinase-associated lipocalin [tw]
5. NGAL [tw]
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6

Embase

1. Acute Kidney Injury .ti.ab
2. AKI .ti.ab
3. #1 OR #2
4. neutrophil gelatinase-associated lipocalin .ti.ab
5. NGAL .ti.ab
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6

COCHRANE LIBRARY

1. " Acute Kidney Injury " (ou)
2. "AKI" (e)
3. "neutrophil gelatinase-associated lipocalin" (ou)
4. "NGAL"

3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois Revisores, Luís Taddeo Filho (LTF) e Maria Inês da Rosa (MIR), analisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos adquiridos pelas estratégias de busca com o auxílio do *Covidence* (<http://www.covidence.org>), um gerenciador de revisão sistemática. Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor, Antônio José Grande (AJG), tanto para artigos em inglês como em outro idioma. Obtivemos nove estudos realizados nos Estados Unidos da América, dois no Egito, um na Turquia e um na China, todos publicados em língua inglesa.

3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada mediante formulário de coleta contemplando o número de indivíduos na população, o de doentes (IRA) e não-doentes (sem IRA), a faixa etária da população dos estudos, os objetivos e tipo de delineamentos dos estudos, critério diagnóstico de IRA, ponto de corte do exame, momento da coleta estimando o tempo do insulto renal, quando possível, ou considerando a admissão no serviço de saúde, origem de coleta de amostras (sangue ou urina), Sensibilidade e Especificidade do exame em relação ao exame de referência (Creatinina).

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. Nas tabelas as variáveis quantitativas foram apresentadas em frequência absoluta (população, casos e não-casos e ponto de corte) e como média e desvio-padrão (idade).

Tabelas de contingência foram construídas para cada estudo, de onde se pôde calcular as Sensibilidades, Especificidades e as Razões de Chances Diagnósticas (*DOR - Diagnostic Odds Ratio*) para cada estudo.

A meta-análise foi realizada com os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos primários para a comparação de NGAL no sangue e na urina *versus* Creatinina com intervalo de confiança de 95%, utilizando-se o software STATA versão 14. Gráficos de Floresta foram feitos para apresentar os resultados das sensibilidades e especificidades de cada estudo e as combinadas, tanto para amostras no sangue quanto na urina.

A heterogeneidade das sensibilidades e especificidades dos diferentes estudos foi analisada através do teste de Cochran (QT) pela distribuição do I² com N-1 graus de liberdade.

Gráficos de Curva ROC resumida (*summary receiver-operating characteristic curve*) foram apresentados para mostrar as medidas da acurácia.

3.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉSES

Para a avaliação do risco de viéses dos artigos incluídos foi utilizada a ferramenta QUADAS 2 por dois revisores LTF e MIR. Foram analisadas as categorias de viés de acordo com: teste de interesse, padrão de referência, a seleção dos pacientes sendo analisado o risco de viés e aplicabilidade em cada categoria. O programa utilizado foi o *Review Manager* versão 5.3.

4 RESULTADOS

Nesta etapa são apresentados os resultados obtidos por meio do desenvolvimento do presente estudo, com base nos selecionados e analisados.

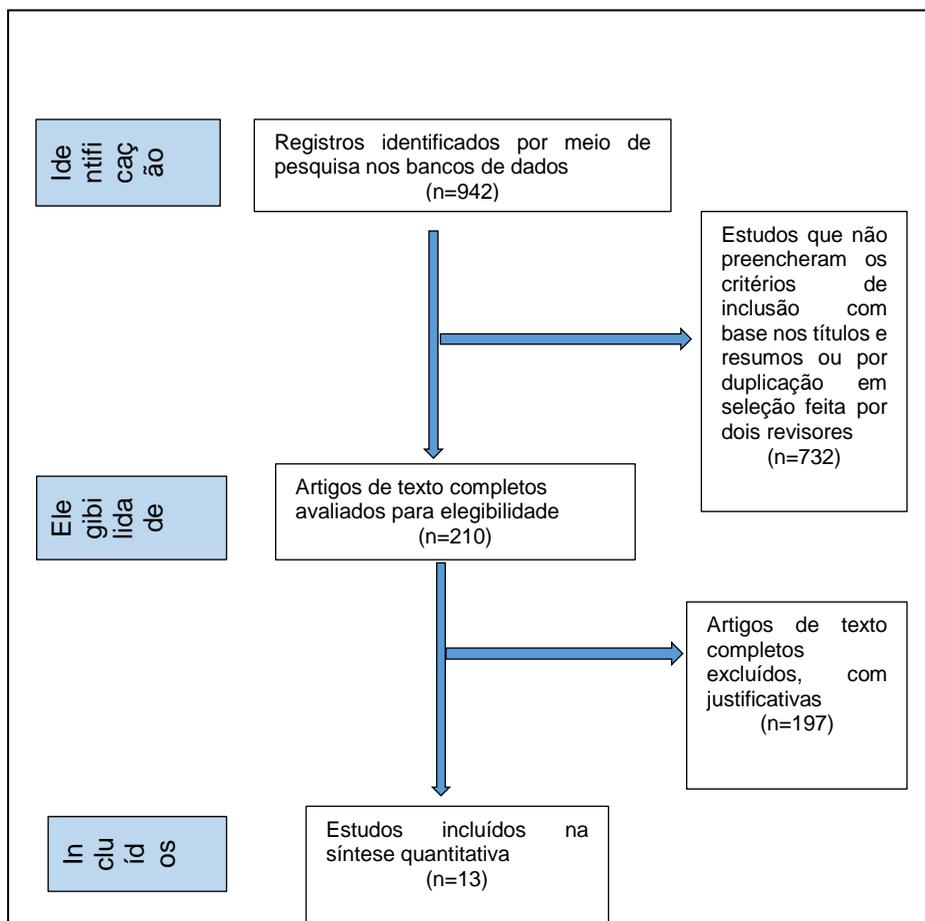


Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos (baseado no PRISMA 2009).

Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

A pesquisa nas bases de dados identificou um total de 942 estudos. Destes, 732 foram excluídos por duplicação ou por serem revisões sobre o

tema ou experimentos com animais. Para a leitura de texto completo foram analisados 210 estudos. A partir desses, 197 artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de: desenho ou objetivo do estudo, população adulta, tipo de observação ou resultado estudado, restando 13 estudos que foram então incluídos na meta-análise (Figura 2).

Treze estudos primários publicados em língua inglesa, oriundos de quatro países sendo nove norte-americanos, dois egípcios, um chinês e um turco, envolvendo 1629 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. As características de todos os estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Os estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2005 e 2016. Os tamanhos das amostras variaram de 22 a 373 pacientes com uma soma de 559 no grupo que desenvolveu IRA. Todos os estudos envolveram crianças com idades que variaram entre neonatos até 21 anos.

Em relação aos fatores causais da IRA em que na tabela 1 consideramos chamar de diagnósticos primários, sete estudos envolveram pós-operatório de cirurgias cardíacas e, portanto, submetidos a Circulação Extracorpórea (CEC), dois foram realizados com crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva pediátrica (UTI_p) por todas as causas, um com grandes queimaduras, um com Diarreia associada Síndrome Hemolítica-Urêmica, um com Insuficiência Cardíaca aguda ou crônica e um com Nefropatia Induzida por Contraste radiológico (NIC).

Cinco estudos dosaram a NGAL plasmática, quatro dosaram a urinária e os outros quatro mediram tanto no plasma quanto na urina. Os pontos de corte tiveram grandes variações: de 10ng/mL na Urina até 315 no plasma. Vários métodos de análises clínicas foram usados para dosar o biomarcador (Tabela 1).

A tabela 2 descreve os dados extraídos de cada estudo nas amostras urinárias e plasmáticas, que compuseram a construção das tabelas de contingência 2x2.

Na figura 3 observa-se o gráfico de floresta de sensibilidade da NGAL urinária que resultou numa sensibilidade combinada de 0.74 (IC de 95% 0.59-0.85) e uma especificidade combinada de 0.94 (IC de 95% 0.89-0.97) no diagnóstico de IRA em crianças. A Razão de Chances de Diagnóstico (DOR) foi de 46 (95% CI 15-146) e a Área sob a Curva de Características Operacionais do receptor (*AUCROC*) foi de 0,94 (Figura 4). As estimativas para a heterogeneidade foram: (1) sensibilidade: $\chi^2 = 60,03$ com $p < 0.000$; inconsistência $I^2 = 88,34\%$ e (2) especificidade: $\chi^2 = 53,65$ com $p < 0.00$; inconsistência $I^2 = 86,95\%$.

Na figura 5 observa-se o gráfico de floresta de sensibilidade da NGAL plasmática que mostra uma sensibilidade combinada de 0.80 (IC de 95% 0.64-0.90) e uma especificidade combinada de 0.87 (IC de 95% 0.74-0.94)

no diagnóstico de IRA em crianças (Figura 5). A DOR foi 26 (95% CI 8-82) e a AUCROC foi de 0,90 (95% CI 87 – 93) (Figura 6). As estimativas para a heterogeneidade foram: (1) sensibilidade: $\chi^2= 96,56$ com $p < 0,00$; inconsistência $I^2=91,71\%$ e (2) especificidade: $\chi^2= 278,22$ com $p < 0,00$; inconsistência $I^2 = 97,12\%$

Tabela 1 - Características dos estudos primários

Primeiro autor, ano	Desenho	IRA (n)	Sem IRA (n)	Média de idade (ST/range)	Diagnóstico primário	Origem da amostra Urina/Plasma	Ponto de corte (ng/mL)	Ensaio
Bennett et al, 2008	Prospectivo Coorte	99	97	4.8 (±0.5)	CEC	U	100	ARCHITECT® (Abbott Diagnostics)
Dent et al, 2007	Prospectivo Coorte	45	75	4.9 (±0.7)	CEC	P	150	TRIAGE® point of care (Biosite Inc)
Elsharawy et al, 2016	Caso controle	17	13	8 (3-48) meses	Predict WRF in AHF	P	27.5	AB shop, Gentofte, Denmark
Fadel et al, 2011	Prospectivo Coorte	19	21	1,7 6,5 anos	CEC	P	100	ELISA (Bio Vendor, Czech Republic)
Hirsch et al, 2007	Prospectivo Coorte	11	80	7.3 (±3.1)	NIC	U/P	100	ELISA (Antibody Shop)
Krawczeski et al, 2011	Prospectivo Coorte	112	261	0.02anos (0.01-0.05) neonatos 0.57anos (0.38-1.28) não neonatos	CEC	P	45	ELISA (Antibody Shop)
Mishra et al, 2005	Prospectivo Coorte	20	51	2.1 (±1.2)	CEC	U/P	U-50 P-25	ELISA (Antibody Shop)
Parikh et al, 2011	Prospectivo Coorte	53	258	2.7 (±4.3)	CEC	U/P	U-72 P-261	Standardized Clinical Platform U-ARCHITECT® P- TRIAGE®
Trachtman et al, 2006	Prospectivo Coorte	20	14	6.5 (±4.2)	D+SHU	U	200	ELISA (Antibody Shop)
Wheeler et al, 2008	Prospectivo Coorte	22	121	4.9 (1.4-8.6)	UTIp	P	140	ELISA (Antibody Shop)
Yavuz et al, 2013	Prospectivo Coorte	6	16	4.0 (2.0-6.0)	Queimados	U/P	U-100 P-315	ELISA (Bio Vendor, Czech Republic)
Zappitelli et al, 2007	Prospectivo Coorte	106	34	1-21y	UTIp/SE	U	10	ELISA (Antibody Shop)
Zheng et al, 2013	Prospectivo Coorte	29	29	5.9 (0.6-44.5)	CEC	U	54	ELISA. Quintine, R&D systems
Total		559	1070					

Fonte: Dados da pesquisa (2016).

CEC= Circulação extra-corpórea
SE=Setor de Emergência

NIC=Nefropatia Induzida por Contraste
D+SHU=Diarreia associada a Síndrome Hemolítica Urêmica

UTIp: Unidade Terapia Intensiva Pediátrica

Tabela 2 - Tabela de contingência nas amostras urinárias e plasma em crianças com IRA.

Estudo	Verdadeiro Positivo	Falso Positivo	Falso Negativo	Verdadeiro Negativo
Amostra urinária				
Bennett et al, 2008	81	10	18	87
Hirch et al, 2007	8	0	3	80
Mishra et al, 2005	20	1	0	50
Parikh et al, 2011	22	39	31	219
Trachtman et al, 2006	7	1	3	23
Yavuz et al, 2013	5	1	1	15
Zappitelli et al, 2007	57	1	49	33
Zheng et al, 2013	23	3	6	26
Total	223	56	111	533
Amostra plasmática				
Dent et al, 2007	38	5	7	70
Elsharawy et al, 2016	15	4	2	9
Fadel et al, 2011	19	2	0	19
Hirch et al, 2007	8	1	3	79
Krawczeski et al, 2011	94	28	10	206
Mishra et al, 2005	14	3	6	48
Parikh et al, 2011	14	49	39	209
Wheeler et al, 2008	19	74	3	47
Yavuz et al, 2013	4	3	2	13
Total	225	169	72	700

Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

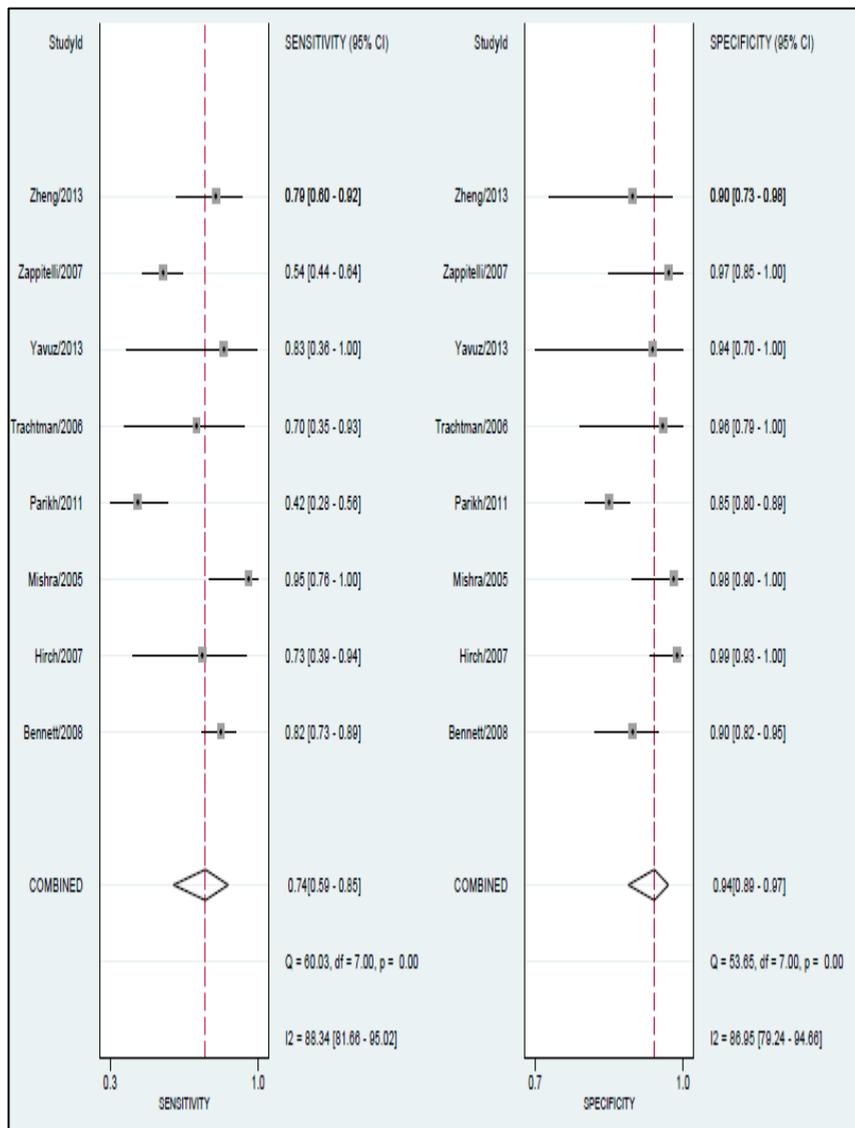
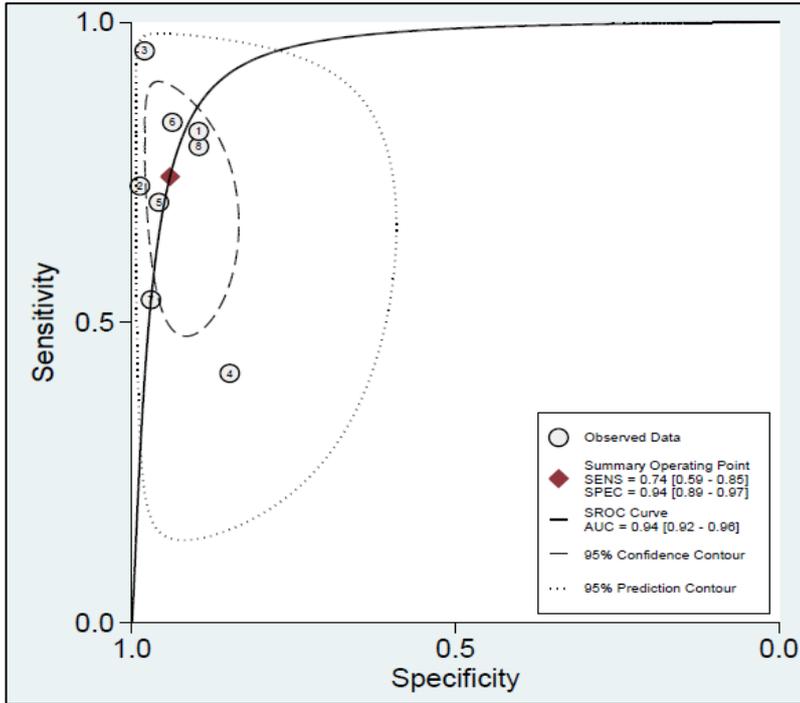


Figura 3 - Gráfico de floresta de sensibilidade e especificidade de NGAL urinária para detecção de IRA

Fonte: Dados da Pesquisa (2016).



- 1 Bennett
- 2 Hirsh
- 3 Mishra
- 4 Parikh
- 5 Trachtman
- 6 Yavus
- 7 Zappitelli
- 8 Zheng

Figura 4 - Gráfico de curva ROC resumida para NGAL urinária na IRA
Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

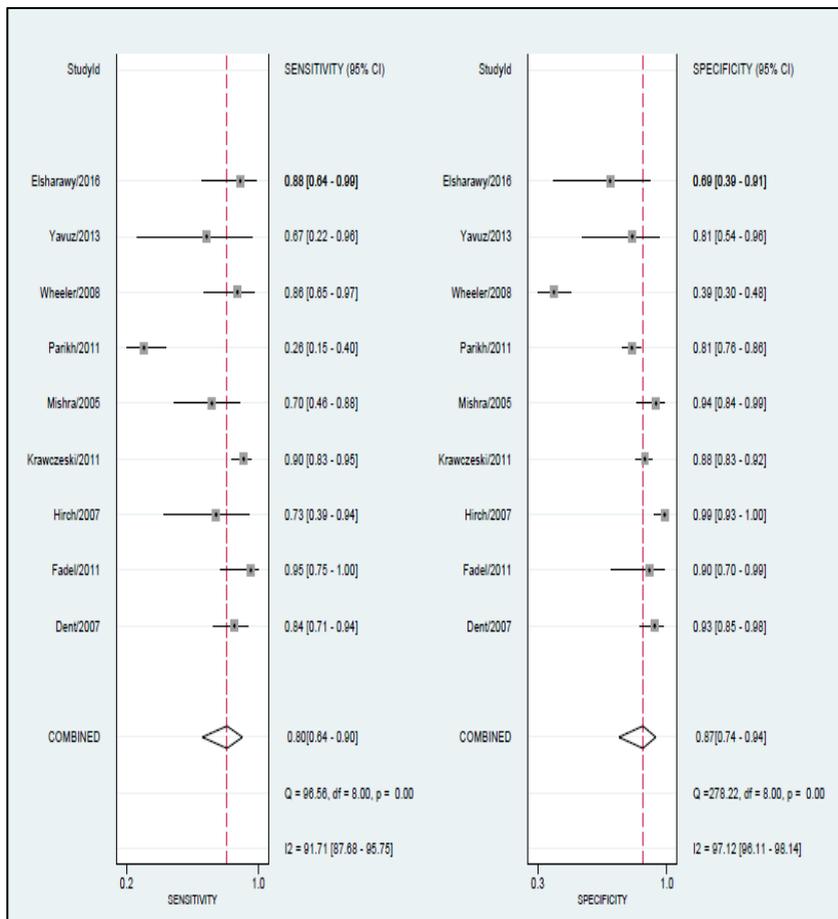
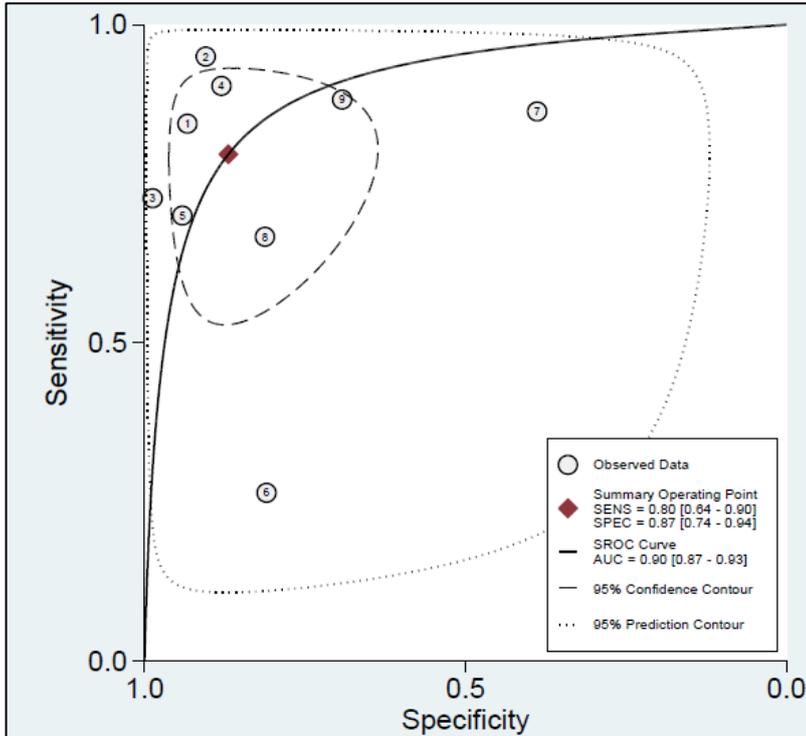


Figura 5 - Gráfico de floresta de sensibilidade e especificidade de NGAL plasmática para detecção de IRA
 Fonte: Dados da Pesquisa (2016).



- ① Dent
- ② Fadel
- ③ Hirch
- ④ Krawczeski
- ⑤ Mishra
- ⑥ Parikh
- ⑦ Wheeler
- ⑧ Yavus
- ⑨ Elsharawy

Figura 6 - Gráfico de curva ROC resumida de NGAL plasmática para IRA
Fonte: Dados da Pesquisa (2016)

4.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O instrumento QUADAS-2, constituído pelas quatro categorias (1) seleção de pacientes, (2) padrão de referência, (3) teste de índice e (4) fluxo e tempo, foi utilizado para avaliar criticamente cada estudo incluído (Figura 7). Apenas um estudo (ELSHARAWY et al, 2016) (7,7%) foi considerado como risco pouco claro de viés por ser um estudo caso controle cujo grupo controle era constituído por crianças saudáveis em que não se relatou com detalhes o tipo de comparação com o grupo doente. Além disso, as patologias específicas que determinavam a síndrome (Insuficiência Cardíaca Aguda) causadora de piora da função renal (e não de IRA pelos critérios preconizados), dependiam de outros exames complementares podendo inserir vieses acessórios à seleção dos pacientes.

Um dos estudos (YAVUZ et al, 2013) embora tivesse uma amostra pequena, que aumentou o intervalo de confiança, mostrou boa qualidade metodológica e abordou um diagnóstico de base de imensa repercussão renal o que permitiu uma boa avaliação da NGAL.

Doze estudos apresentaram baixo risco de viés em todas as categorias.

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bennett 2008	+	+	+	+	+	+	+
Dent 2007	+	+	+	+	+	+	+
Elsharawy 2016	?	+	+	?	?	+	+
Fadel 2011	+	+	+	+	+	+	+
Hirsch 2007	+	+	+	+	+	+	+
Krawczeski 2011	+	+	+	+	+	+	+
Mishra 2005	+	+	+	+	+	+	+
Parikh 2011	+	+	+	+	+	+	+
Trachtman 2006	+	+	+	+	+	+	+
Wheeler 2008	+	+	+	+	+	+	+
Yavuz 2013	+	+	+	+	+	+	+
Zappitelli 2007	+	+	+	+	+	+	+
Zheng 2012	+	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Figura 7 - Resultados das avaliações de cada estudo de acordo com o QUADAS-2

Fonte: Dados da pesquisa (2016).

5 DISCUSSÃO

A busca pelo diagnóstico precoce de todas as doenças é um dos principais objetivos da medicina almejando reduzir os índices de morbimortalidade, o sucesso na melhoria da saúde coletiva, a recuperação da saúde individual, o desenvolvimento de opções terapêuticas, a diminuição dos custos do atendimento e manter as ciências da saúde uma das mais vantajosas atividades para a humanidade. No encalço de biomarcadores ideais e confiáveis, quis este trabalho mostrar a acurácia de um deles, considerado por inúmeros estudos o mais promissor, a NGAL, na antecipação diagnóstica da IRA, na previsão de eventuais complicações e na avaliação prognóstica.

Vários biomarcadores de diagnóstico precoce têm sido descobertos por pesquisadores no mundo todo, cada um com um potencial diferente o que provavelmente acarretará uma tendência a se desenvolver uma plataforma com vários deles, de modo que uma única amostra possa ser testada simultaneamente, levando a uma interpretação do conjunto de resultados.

Esses biomarcadores apresentam diferentes e específicas características e, assim, seu uso deve ser determinado de acordo com cada situação que se apresenta, levando-se em consideração as informações disponíveis sobre cada paciente, de modo que os pontos fracos de cada marcador não incidam sobre os resultados obtidos, gerando confusões e deficiência no diagnóstico.

A produção de NGAL é aumentada após a ocorrência de uma lesão renal e, diante disso, seus níveis são detectáveis tanto em análise de soro quanto de urina horas antes da ocorrência de alterações funcionais relevantes. Os níveis de NGAL podem aumentar 10 vezes em soro e 100 vezes em urina após a ocorrência de uma lesão aguda (SCHMID et al, 2015).

A Creatinina, mesmo com especificidade e sensibilidade altas, não é um indicador confiável durante mudanças agudas na função renal, pois tardio, tem o seu aumento cerca de 24h após o insulto inicial, só perceptível quando a perda da função renal atinge 50%, além de sofrer influência com amplas variações em função da idade, massa muscular e gênero.

Além disso, durante mudanças agudas na filtração glomerular, a Creatinina sérica não demonstra, de forma específica, a função renal até que o estado estacionário seja alcançado, o que poderá levar vários dias. Nesse sentido, a falta de biomarcadores de previsão de IRA vem impactando negativamente várias intervenções clínicas buscando medidas preventivas e terapêuticas (SCHMID et al, 2015).

Não obstante, a Creatinina ainda é considerada padrão-ouro na avaliação da função renal e ideal na comparação com outros biomarcadores emergentes, sendo usada como balizadora da acurácia da NGAL em todos os estudos incluídos nesta revisão. Portanto, não se vislumbra, tampouco se pretende, uma substituição de um marcador por outro, valendo a reflexão para a regra “façamos novos amigos sem esquecer dos antigos”.

Neste ponto é essencial destacar que o diagnóstico de IRA se trata de um dos mais importantes papéis da nefrologia pediátrica em unidades de cuidados intensivos. Atualmente, a IRA vem sendo diagnosticada por meio da análise da Creatinina sérica, um marcador confiável da função renal, porém, é preciso destacar que sua elevação lenta e contínua faz com que esse marcador aumente pouco e tardiamente em casos de lesão renal, de modo que persiste a necessidade de um marcador que permita o diagnóstico de IRA o mais precocemente possível (FADEL et al, 2012).

A IRA ocorre em mais de 40% dos adultos após cirurgia cardíaca, levando de 1% a 5% desses pacientes a necessitarem de diálise, dentre os quais a taxa de mortalidade chega a 80% (MISHRA et al, 2005).

Um trabalho prospectivo envolvendo 266 crianças encontrou uma incidência de IRA de 27,4% em Unidade de Terapia Intensiva pediátrica, das quais 83,5% desenvolveram a IRA nas primeiras 72 horas da admissão (Yadira et al, 2013).

Diferentes algoritmos clínicos vêm sendo propostos para a previsão de IRA com necessidade de diálise, baseados em fatores de riscos pós-operatórios, porém, não há métodos disponíveis para diagnóstico precoce de Estágios inferiores de lesão renal. A IRA leva a complicações em mais de 10% dos procedimentos de cirurgia cardíaca em bebês e crianças com problemas cardíacos congênitos. De fato, essa população é extremamente vulnerável ao desenvolvimento de IRA já que podem necessitar de diversas cirurgias para a reparação das anomalias congênitas, porém, essas crianças, em geral, não apresentam doença aterosclerótica e diabetes e, assim, enquadram-se perfeitamente em grupos de teste para biomarcadores de isquemia renal de modo prematuro (DENT et al, 2007).

Identifica-se que a NGAL pode ser percebida logo após a lesão isquêmica dos rins, além de ser fortemente percebida devido à presença de células tubulares na urina. A presença de NGAL também é extremamente elevada em células renais tubulares em humanos com IRA isquêmica, séptica e pós-transplante. A NGAL na urina demonstrou ser um bom marcador precoce de IRA em diversos estudos clínicos. Em uma amostra de 20 indivíduos que desenvolveram IRA 2 a 3 dias após cirurgia cardíaca, a NGAL

na urina elevou-se dentro de 2 a 6 horas após o procedimento cirúrgico. Resultados preliminares indicam, ainda, que NGAL pode prever LRA após administração de contraste, transplante de rim, síndrome hemolítico-urêmica, Nefrite Lúpica e pacientes com outras condições críticas (DEVARAJAN et al, 2010).

Diante disso, a NGAL tende a ser percebida em concentrações muito baixas em diferentes tecidos humanos e tem uma elevação significativa em casos de danos epiteliais. Em rins saudáveis, ela é difícil de ser detectada no plasma ou urina, porém, quando da lesão tubular aguda, a NGAL aumenta rapidamente tanto na urina quanto no plasma. Diversos estudos vêm sendo conduzidos para elucidar a natureza da associação entre NGAL e IRA em condições como cirurgia cardíaca, Nefropatia Induzida por Contraste (NIC), deterioração da função renal em pacientes com falência cardíaca ou sepse (BENNETT et al, 2008).

Mesmo no Estágio 1 da IRA em pós-operatórios, com um aumento de 0,3 mg/dl de creatinina em soro, se demonstra um aumento significativo na mortalidade em curto prazo. Estudos permitiram definir sistemas de avaliação para a previsão de IRA, porém, essas ferramentas ainda não foram validadas nos centros médicos. Uma das razões para a falta de tratamentos efetivos refere-se à escassez de biomarcadores precoces para IRA. A disponibilidade de biomarcadores efetivos pode levar a melhores resultados no curso de IRA, prevenindo lesões renais futuras. Todavia, na prática clínica atual o padrão-ouro para a identificação e classificação de LRA depende de medidas de creatinina em soro, que não são totalmente confiáveis durante mudanças agudas na função renal (BENNETT et al, 2008).

Estudo de Fadel e colaboradores, do ano de 2011, tiveram como base um grupo com 8 pacientes sem evidências de risco de IRA (grupo I), 13 pacientes com riscos de desenvolver IRA (grupo II), 15 pacientes com evidências de IRA sem falência (grupo III) e 4 com IRA (grupo IV). A comparação de NGAL em plasma entre os pacientes do grupo I e II demonstram significativa elevação de NGAL em plasma no grupo II de 12 a 24 horas após procedimento cirúrgico.

Percebem-se relevantes correlações entre NGAL e Creatinina em diferentes intervalos de tempo, mais evidentes em 12 e 24 horas após a cirurgia. Uma correlação elevada entre NGAL em plasma e IRA no período de 2, 12 e 24 horas após a cirurgia, porém, correlações significativas da Creatinina sérica com IRA foram retardadas e surgiram após 12 e 24 no período pós-operatório (BENNETT et al, 2008).

Em um estudo com 20 crianças que desenvolveram IRA, o diagnóstico por creatinina sérica só foi possível de 1 a 3 dias após cirurgia com Circulação Extracorpórea (CEC). As concentrações de NGAL em urina aumentaram de 1,6 g/L até a linha de base de 147 g/L após CEC e o montante em soro aumentou de 3,2 g/l até a linha de base de 61 g/L 2 horas após o procedimento. Uma análise univariada apontou uma correlação significativa entre IRA e concentrações de NGAL em urina e soro após 2 horas. Por análise multivariada, o total de NGAL na urina 2 horas após a CEC, foi o mais relevante preditor de IRA (MISHRA et al, 2005).

Um estudo com 311 participantes, dos quais 51% tinham menos de 2 anos de idade e 55% eram do sexo masculino, demonstrou que 53% dos participantes desenvolveram IRA severa, 1,6% receberam diálise e 2% morreram antes da alta hospitalar. Os pacientes com IRA severa eram mais jovens, apresentavam CEC por mais tempo e maior período de anóxia. O tempo médio para o diagnóstico de IRA severa foi de 2 dias e a Creatinina sérica mostrou pico 3 dias depois da cirurgia em 19% dos indivíduos com IRA severa (PARIKH et al, 2011).

A maioria dos trabalhos selecionados nesta revisão se tratou de pós-operatório de cirurgias com envolvimento de CEC, pois se procediam em pacientes com cardiopatias. Concluímos a partir dos resultados de Sensibilidade e Especificidade combinados ser a NGAL um biomarcador preditivo para IRA.

A IRA representa um problema frequente e de elevada gravidade em crianças e adultos hospitalizados, com altas taxas de morbidade e mortalidade. Estudos com amostras amplas demonstraram que NIC é a terceira causa mais comum de IRA adquirida em hospital, responsável por aproximadamente 11% dos casos. Em 50% desses casos são pacientes que passam por cateterização cardíaca e angiografia e aproximadamente um terço após tomografia computadorizada. Os maiores fatores de risco para o desenvolvimento de NIC incluem a presença de problemas renais crônicos, diabetes mellitus, depleção de volume, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, instabilidade hemodinâmica e o tipo e volume do agente de contraste utilizado (HIRSCH et al, 2007).

A NIC é definida como um aumento na creatinina sérica em 50% acima dos valores base em crianças (>25% em adultos), em até 48 horas após exposição a contraste radiológico, ocorrendo mais comumente nas 24 após o contraste, na ausência de causas diversas dessa. A IRA subsequente é não oligúrica e exames urinários apontam a presença de cristais, elementos formados e excreção fracionada de sódio variam amplamente e não são

percebidas, tampouco específicas para diagnósticos precoces (SCHMID et al, 2015).

O nosso trabalho conseguiu selecionar apenas um estudo sobre NIC que preencheu nossos critérios de inclusão com alta qualidade e baixo risco de viés que demonstrou ter a NGAL altas sensibilidade e especificidade tanto na urina quanto no plasma e excelente predição de NIC na Área sob a Curva ROC.

Zappitelli e colaboradores, em 2007, procederam de um estudo específico com crianças em condições críticas de 1 mês a 21 anos que receberam ventilação mecânica e tiveram cateterismo de bexiga foram consideradas elegíveis. Pacientes em estágio final de doença renal ou que haviam recentemente passado por transplante renal foram excluídos. Os pacientes foram inscritos dentro de 24 a 48 horas do início da ventilação mecânica. Dados clínicos e creatinina sérica foram coletados diariamente por 14 dias a partir da inscrição e urina foi coletada uma vez ao dia por quatro dias para verificação de NGAL.

A IRA foi graduada por meio de critério *pRIFLE* (*pediatric modified Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease*). O dia 0 foi definido como o dia no qual a IRA ocorreu e *pRIFLEmax* foi definida como a pior graduação *pRIFLE* registrada no período de estudos. Um total de 140 pacientes (54% meninos) foram incluídos. Média e picos de concentrações urinárias de NGAL aumentaram conforme a piora do índice *pRIFLEmax*. Concentrações urinárias de NGAL surgiram em IRA dois dias antes e depois de um aumento de creatinina sérica de 50% ou maior, sem alteração na NGAL urinária do controle. O parâmetro NGAL urinária foi um bom marcador de desenvolvimento de IRA e IRA persistente por 48 horas ou mais, mas não para a severidade de IRA, quando registrado após um aumento na Creatinina sérica, o que aponta para uma ampla validade de NGAL como marcador precoce de IRA em grupos heterogêneos de pacientes quando não se conhece o momento do insulto inicial (ZAPPITELLI, 2007).

No entanto, ainda se percebe que uma ampla variedade de valores preditivos de NGAL têm sido relatados entre os estudos de coorte observacionais que talvez se possa atribuir aos muitos fatores causais da IRA.

Uma motivação para que se continue desenvolvendo conhecimento sobre a NGAL é a evidência do bom desempenho em suas elevações na IRA tanto na urina quanto no plasma, oportunizando comparações, possibilidades de contraprovas e opções por um quando outro sofrer algum tipo de impedimento como a anúria ou interferência de fatores que elevam a NGAL

no sangue sem que esse aumento se deva a IRA, como em quadros inflamatórios, tais como a sepse.

As melhores taxas de sensibilidade e especificidade, que caracterizam o desempenho da NGAL, ocorreram quando se consideraram pontos de corte de 100ngr/mL na urina ou no sangue. Todavia, é preciso considerar que, possivelmente, pontos de corte diferentes serão padronizados para etiologias específicas.

Outro fator de grande importância é o momento da coleta após o insulto inicial. Os trabalhos reunidos nesta revisão ofereceram diferentes lapsos de tempo entre a injúria e a obtenção da amostra. Como o interesse é a avaliação da precocidade do diagnóstico consideramos, em todas as vezes, o menor intervalo.

O diagnóstico precoce de IRA é essencial para que o tratamento adequado possa ser aplicado, porém não existe a definição de um biomarcador específico como sendo o mais indicado. Em um estudo prospectivo envolvendo 58 crianças de 3 anos de idade ou menos que passaram por cirurgia com CEC, NGAL em urina, interleucina-18 (IL-18), microalbumina (MA), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), microglobulina a1 (a1-MG) e Creatinina (UCr) foram medidos na linha de base e vários períodos após a cirurgia. As crianças que sofreram de IRA foram as que sofreram procedimentos cardíacos mais complexos (ZHENG et al, 2013).

No grupo IRA, todos os cinco biomarcadores urinários aumentaram substancialmente e apresentaram pico em 4 horas após a cirurgia. Em contraste, no grupo sem IRA esses biomarcadores aumentaram de forma muito leve ou não apresentaram mudanças significativas durante as primeiras 24 horas. Neste período, NAG apresentou a menor área na curva, muito abaixo dos demais. O valor de corte otimizado de cada biomarcador foi de 290 ng/mg UCr para NGAL, 1,477 pg/mg UCr para IL-18, 400 mg/g UCr para MA, 225 U/g UCr para NAG e 290 mg/g UCr para 1-MG, e concluíram que NGAL, IL-18, MA, e 1-MG em urina tiveram desempenho de previsão similar no que tange o diagnóstico precoce de IRA após CEC em crianças (ZHENG et al, 2013).

O nosso estudo encontrou uma sensibilidade combinada para urina de 0.74 (IC de 95% 0.59-0.85) e plasma de 0.80 (IC de 95% 0,64-0,90) e uma especificidade combinada para urina de 0.94 (IC de 95% 0.89-0.97) e plasma de 0.87 (IC de 95% 0.74-0.94) corroborando nossos achados com uma revisão sistemática realizada em 2009 por HAASE-FIELITZ e colaboradores) que encontrou sensibilidade combinada de 0,776 (IC de 95%

0,697-0,839) e especificidade combinada de 0,88 (IC de 95% 0.758-0.945), porém ela não discriminou o local da coleta. Foram incluídos 19 estudos e encontrou uma DOR de 17,9 (95%, 6,0-53,7) e uma AUCROC = 0,77 (95%, 0,679-0,869) no plasma e DOR = 18,6 (95%, 7,2-48,4) e AUCROC = 0,837 (95%, 0,762-0,906) na urina, porém essa análise incluiu crianças e adultos. A DOR = 25.4 (95%; 8,9-72,2) e AUCROC = 0.93 (0,883-0,968), semelhantes, portanto, aos nossos.

Na análise dos estudos incluindo somente adultos, quando comparados aos estudos em crianças, foi encontrado um valor discriminativo menor: DOR=10.6 (95%;4,8-23,4) e AUCROC=0.782 (95%, 0,689-0,872) mostrando que a NGAL tem melhor acurácia em crianças com IRA (HAASE-FIELITZ et al, 2009).

Utilizando o método GRADE para avaliar a qualidade das evidências geradas neste estudo, podemos classificá-lo como moderada, o que significa que "É provável que outras pesquisas tenham um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa do efeito. A qualidade da evidência foi rebaixada devido à inconsistência (estimativas amplamente diferentes) entre os estudos incluídos.

6 CONCLUSÃO

A busca nas bases de dados nos mostrou um grande número de trabalhos de pesquisa sobre a NGAL, o que traduz o grande interesse da comunidade científica em obter um marcador precoce e a vontade de reduzir a mortalidade da IRA. Entretanto, percebemos uma forte tendência da NGAL ser apenas uma alternativa entre (e junto com) outras para o diagnóstico precoce da IRA e ainda faltam trabalhos que confirmem força à evidência da sua utilidade isolada em IRA de todas as causas.

Nesta Meta-análise de dados de 13 estudos observacionais, incluindo 1629 pacientes, os níveis da Lipocalina Associada à Gelatinase dos Neutrófilos humanos possuem indicativos de ser de grande valor diagnóstico e prognóstico da Injúria Renal Aguda, elevando-a a um estado de ser considerada para futuros ensaios randomizados controlados de intervenções preventivas e terapêuticas.

Não houve nenhum relato sobre aplicação de intervenções terapêuticas, baseadas nas dosagens de NGAL, que pudessem alterar o prognóstico.

O advento dos testes rápidos, conhecidos como *point-of-care*, realizados a beira do leito, reforçam o caráter promissor da NGAL, podendo futuramente fazer parte de uma rotina de acompanhamento clínico como já o é uma fita para controle de glicemias ou monitorização cardíaca ou a da Saturação da Hemoglobina em Unidades de Terapia Intensiva, obviamente guardadas as devidas proporções em periodicidade.

REFERÊNCIAS

BARROS Elvino et al. **Nefrologia**: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

BENETT, Michael et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; v. 3, n. 3, p. 665-73. Disponível em: <<http://cjasn.asnjournals.org/content/3/3/665.long>>. Acesso em 10 dez. 2016.

BONVENTRE, Joseph V.; WEINBERG, Joel M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.** 2003; 14:2199–2210. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874476>>. Acesso em 2 dez. 2016.

BYWATERS EGL; BEALL, D. Crush injuries with impairment of renal function. **Br Med Journal**. 1941; v. 22, n. 4185, p. 427–432. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2161734/>> Acesso em: 3 dez. 2016.

CLIFTON, Mathew C; CORRENT, Colin; STRONG, Roland K. Siderocalins: siderophore-binding proteins of the innate immune system. **Biomaterials**. 2009; v. 22, n. 4, p. 557-64. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s10534-009-9207-6>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

COCA, Steven G. et al. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**. 2007; v. 50, n. 5, p. 712-720. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386\(07\)01125-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386(07)01125-0)>. Acesso em: 15 nov. 2016.

_____; et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**. 2009; v. 53, n. 6, p. 961-73. Disponível em:

<[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(09\)00079-1/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(09)00079-1/abstract)>. Acesso em: 14 nov. 2016.

COOLEY, Daniel. In Memoriam Willem Johan Kolff MD (1911-2009). *Texas Heart Institute Journal*. 2009; v. 36, n. 2, p. 83–84.

CRUZ, Dinaa N. et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. **Heart Fail Rev**. 2011; v. 16, n. 6. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-011-9231-9>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

DENT, Catherine L et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. **Crit Care**. 2007; v. 11, n. 6, p. R127. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2246223/>>. Acesso em: 25 nov. 2016.

DEVARAJAN, Prasad. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**. 2006; v. 17, p. 1503-1520. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707563>>. Acesso em: 2 dez. 2016.

_____. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. **Cancer Ther**. 2007; v. 5, B, p. 463–470. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449360>>. Acesso em: 3 dez. 2016.

_____. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. **Biomark Med**. 2010; v. 4, n. 2, p. 265-80. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893148/>> Acesso em: 30 nov. 2016.

_____. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatr Nephrol**. 2008; v. 23, p. 2151–2157. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257513/>> Acesso em: 3 nov. 2016.

DIXON, John B. et al. Pro-fibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in the severely obese. **Journal of Hepathology**. 2003; 39(6):967–971. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827803004598>>. Acesso em: 3 dez. 2016.

EKNOYAN, Gerabed. Emergence of the concept of acute kidney injury. **Advances in Chronic Kidney Disease**. 2008; v. 15, n. 3, p. 308-313. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548-5595\(08\)00057-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548-5595(08)00057-8)>. Acesso em: 5 dez. 2016.

ELSHARAWY Sahar et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for the prediction of worsening renal function in children hospitalized for acute heart failure. **Saudi J Kidney Dis Transpl**. 2016; v. 27, n. 1, p. 49-54. Disponível em: <<http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2016;volume=27;issue=1;spage=49;epage=54;auiast=Elsharawy>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

FADEL, Fatina I. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. **Arch Med Sci**. 2012; v. 8, n. 2, p. 250–255. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361037/>>. Acesso em: 25 dez. 2016.

FLO Trude H. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. **Nature**. 2004; v. 432, p. 917–921. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531878>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

FLOWER, Darren R; NORTH, Anthony C; ATTWOOD, Teresa K. Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins. **Protein Sci**. 1993; 2(5):753-61. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2142497/pdf/7684291.pdf>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

GOETZ, David H et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. **Mol Cell.** 2002; v. 10, p. 1033–1043. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097276502007086>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

HAASE, Michael, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2009, v. 54, n. 6, p. 1012-24. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850388>> Acesso em: 22 dez. 2016.

HAASE-FIELITZ, Aanja; HAASE, Michael; DEVARAJAN Prasad. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. **Ann Clin Biochem.** 2014; 51(3):335–351. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518531>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

HAUSSLER, Ulla et al. Epidermal growth factor activates nuclear factor- κ B in human proximal tubule cells. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2005; v. 280, p. F808–F815. Disponível em: <<http://ajprenal.physiology.org/content/289/4/F808>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

HIRSCH, Russel et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. **Pediatr Nephrol.** 2007; v. 22, n. 12, p. 2089-95. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874137>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney inter.**, 2012; Suppl. 2: 1–138. Disponível em: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2016.

KRAWCZESKI, Catherine D et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. **J Pediatr.** 2011; v. 158, p. 1009-15. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300375>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

LAMEIRE Norbert; VANBIESEN, Win; VANHOLDER, Raymond. Acute renal failure. **Lancet.** 2005; v. 365, n. 9457, p. 417-30. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605178313>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

LATTANZIO, Michael R.; KOPYT, Nelson P. Acute kidney injury: new concept in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. **J Am Osteopath Assoc.** 2009; v. 109, n. 1, p. 13-9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193820>>. Acesso em: 2 nov. 2016.

LIANGOS, Orfeas et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. Division of Nephrology, Biostatistics Research Center, Tufts-New England Medical Center, and Division of Nephrology, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2006; v. 1, p. 43-51. Disponível em: <<http://cjasn.asnjournals.org/content/1/1/43.full>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

MCCULLOUGH, Peter A. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. **Nephrol Dial Transplant.** 2010; v. 25, n. 6, p. 1777-84. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ndt/article/25/6/1777/1895389/Prevention-of-cardio-renal-syndromes-workgroup>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

MELDRUM, KK; et al. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- κ B dependent mechanism. **J Urol.** 2002; 168:248-252. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050551>>. Acesso em: 3 dez. 2016.

MISHRA, JAYA et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **Lancet**. 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361037/>>. Acesso em: 5 dez. 2016.

_____ et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. **J Am Soc Nephrol**. 2004; 15:3073–3082. First study to demonstrate the role of NGAL as a renoprotective and therapeutic agent in animal models. Disponível em: <<http://jasn.asnjournals.org/content/15/12/3073.full>>. Acesso em: 4 out. 2016.

NETTER, FH. Kidneys, ureters, and urinary bladder: depicting anatomy and embryology, physiology, pathology, pathophysiology, and clinical features and treatment of diseases. New Jersey: CIBA, 1973.

PAOLUCCI, AA. **Insuficiência renal crônica**. In: Paolucci AA. Nefrologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

PARIKH CR et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. **J Am Soc Nephrol**. 2011; 22(9):1737-47.

PERES, Luis Alberto Batista et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J Bras Nefrol**. 2013; v. 35, n. 3, p. 229-236. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n3/v35n3a10.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

PROJETO DIRETRIZES CFM. Diagnóstico. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/substituicao10/doenca_renal_cronica_pre_terapia_renal_substitutiva_diagnostico.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2016.

RASMUSSEN, HH; LLOYD, SI. Acute renal failure multivariate analysis of causes and risk factors. *The American Journal of Medicine*. 1982; v. 73, n. 2, p. 211-218. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/7114078>>. Acesso em: 22 set. 2016.

RIELLA, MC. O rim no paciente idoso. In: Riella MC. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RONCO, Cláudio. et al. Cardiorenal syndrome. **J Am Coll Cardiol**. 2007; v. 4, n. 52, p. 1527-39. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708027617>>. Acesso em: 3 dez. 2016.

_____ et al. Acute dialysis quality initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contrib Nephrol**. 2010; v. 165, p. 54-67. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427956>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

SACHIN, SS; RUPESH, P; RONCO, C. New biomarkers for acute renal injury. **Clin Chem Lab Med**. 2011;49(8):1257-1263. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419126/>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

SANTOS, Paulo S.S. **NGAL como marcador precoce de lesão renal em ratos submetidos à isquemia renal sob anestesia venosa total**. Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. 2011. Disponível em: <<http://repositorio.unesp.br/handle/11449/106003>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

SUSANTITAPHONG Paweena; Cruz DN; Cerda J; Abulfaraj M; Algahtani F; Koulouridis E et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2013; v. 8, n. 9, p. 1482-93. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744003>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SCHETTINO G. et al. **Paciente crítico: diagnóstico e tratamento**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2012.

SCHMIDT Marianne et al. Novel biomarkers of acute kidney injury: Evaluation and evidence in urologic surgery. **World J Nephrol.** 2015; v. 4, n. 2, p. 160–168. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419126/>>. Acesso em: 22 out. 2016.

SCHMIDT-OTT, Kai M et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. **J Am Soc Nephrol.** 2007, v. 18, p. 407–413.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229907>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

SOLER, Yadira A et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. **Pediatr Crit Care Med.** 2013; v. 14, n. 4, p. e189–e195. Disponível em:

<<http://meta.wkhealth.com/pt/pt-core/template-journal/1wwgateway/media/landingpage.htm?issn=1529-7535&volume=14&issue=4&spage=e189>>. Acesso em: 30 out. 2016.

THOMAS, Mark E; et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. **Kidney International.** 2014; v. 87, p. 62–73. Disponível em:

<[http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)30035-1/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)30035-1/pdf)> Acesso em: 22 out. 2016.

TRACHTMAN, Howard et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. **Pediatr Nephrol.** 2006, v. 21, p. 989–994. [PubMed: 16773412]. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773412>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

WHEELER, Derek S. et al. Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children with Septic Shock,. **Crit Care Med.** 2008; v. 36, n. 4, p. 1297–1303. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379258>>.

Acesso em: 22 out. 2016.

XUE, Jay L. et al. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. **J Am Soc Nephrol.** 2006, v. 17, p. 1135–1142.

Disponível em:

<<http://jasn.asnjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16495381>>. Acesso em: 22 out. 2016.

YANG Jun et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. **Mol Cell**. 2002; v. 10, p. 1045–1056. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453413>>. Acesso em: 30 out. 2016.

YAVUZ, Sevgi et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. **Burns** 40. 2014, p. 648–654. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060429>>. Acesso em: 29 out. 2016.

ZAPPITELLI, Michael; et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. **Crit Care**. 2007; v. 11, n. 4, p. R84. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2206519/>>. Acesso em: 29 out. 2016.

ZATZ R. **Fisiopatologia renal**. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 2000.

ZHENG, Jianyong et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. **Pediatr Cardiol**. 2013; v. 34, n. 4, p. 880-6. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00246-012-0563-6>>. Acesso em: 3 dez. 2016.