

Significância clínica do teste de estresse com furosemida na predição da gravidade da lesão renal aguda

Clinical significance of frusemide stress test in predicting the severity of acute kidney injury

Autores

Arun Gokul Pon¹

Raveendran Vairakkani² 

Edwin Fernando Mervin²

Nagalakshmi Dhanapal

Srinivasaprasad²

Thirumalvalavan Kaliaperumal²

¹Government Stanley Medical College and Hospital, General Medicine, Chennai, Tamilnadu, India.

²Government Stanley Medical College and Hospital, Nephrology, Chennai, Tamilnadu, India.

Data de submissão: 07/01/2021.

Data de aprovação: 04/02/2021.

Correspondência para:

Raveendran Vairakkani.

E-mail: subashvkani@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0003>

RESUMO

Introdução: Os desfechos da Lesão Renal Aguda (LRA) permanecem desanimadores ainda hoje, em parte pela falta de um biomarcador ideal para detectar danos renais com a devida antecedência. Realizamos este estudo piloto para determinar a importância clínica do Teste de Estresse com Furosemida (TEF) em prever a gravidade da LRA. **Métodos:** Um total de 80 pacientes com LRA-KDIGO estágio 1 ou 2 foram submetidos ao TEF pela administração de uma dose em bolus de furosemida (1mg/kg para pacientes virgens de furosemida e 1,5mg/kg para exposição prévia à furosemida na semana anterior). O débito urinário foi então medido durante as duas horas seguintes com reposição de volume conforme desejável. A progressão para LRA-KDIGO estágio 3 dentro de 14 dias de TEF foi estudada como principal desfecho. O desfecho composto de atingir a LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito em 14 dias após TEF foi estudado como desfecho secundário. **Resultados:** Dos 80 pacientes, 28 (35%) atingiram desfecho primário, e 34 (42,5%) pacientes atingiram o desfecho composto secundário. Exceto pelo estado basal da Doença Renal Crônica (DRC) ($p=0,018$), outras características demográficas foram comparáveis entre o grupo progressores e não progressores. Usando a análise da Curva Característica de Operação do Receptor (ROC), um débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF de ≤ 300 mL previu a progressão para estágio 3 da LRA com 82,14% de sensibilidade, 82,69% de especificidade, e AUC de $0,89 \pm 0,03$ ($p < 0,0001$). **Conclusão:** O TEF mostrou resultados promissores como novo biomarcador tubular para identificar progressão para LRA grave com boa capacidade preditiva.

Descritores: Lesão Renal Aguda; Furosemida; Teste de Esforço.

ABSTRACT

Introduction: The outcomes of Acute Kidney Injury (AKI) remain dismal even today, owing in part due to the lack of an ideal biomarker for detecting renal damage early enough. We conducted this pilot study to determine the clinical significance of Frusemide Stress Test (FST) to predict the severity of AKI. **Methods:** A total of 80 patients with AKI-KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) stage 1 or stage 2 underwent FST by administering a bolus dose of frusemide (1mg/kg for frusemide naïve and 1.5mg/kg for prior frusemide exposure in the past week), and urine output was then measured for the next two hours with volume replacement as desirable. The progression to AKI-KDIGO stage 3 within 14 days of FST was studied as the primary outcome. The composite end point of achieving AKI-KDIGO stage 3 or death within 14 days of FST was studied as the secondary outcome. **Results:** Out of 80 patients, 28(35%) patients met the primary outcome, and 34(42.5%) patients met the secondary composite outcome. Except for baseline Chronic Kidney Disease (CKD) status ($p=0.018$), other demographic characteristics were comparable between progressors and non-progressors group. Using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis, a cumulative 2-hour post-FST urine output of ≤ 300 mL predicted progression to stage 3 AKI with 82.14% sensitivity, 82.69% specificity, and AUC of 0.89 ± 0.03 ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The FST showed promising results as a novel tubular biomarker to identify progression to severe AKI with good predictive ability.

Keywords: Acute Kidney Injury; Furosemide; Exercise Test.



INTRODUÇÃO

Apesar dos enormes avanços na ciência da nefrologia, a carga de morbidade e mortalidade de lesão renal aguda (LRA) - a doença renal mais comum - permanece substancial ainda hoje^{1,2}. Afora abordar a etiologia subjacente, otimizar a perfusão renal, manter o status de volume, descontinuar ou evitar nefrotoxinas, o se indicado proativo da dosagem de medicamentos e a terapia renal substitutiva (TRS) formam o ponto crucial da gestão de LRA em quase todas, faltam terapêuticas eficazes na maioria das circunstâncias^{1,2}. Uma das razões citadas para enigma sendo, o diagnóstico contemporâneo de LRA usando critérios de creatinina e débito urinário, obtém estabelecido após a ocorrência de danos significativos ao parênquima renal²⁻⁴. Para melhorar os desfechos do paciente com LRA, as intervenções precisam ser feitas durante a “janela de oportunidade”, que inclui o período de tempo durante o qual existe lesão renal sem alteração marcada na creatinina devido à presença de reserva renal³. Para reconhecer esta LRA precoce, foram feitas pesquisas enfadonhas durante a última década para identificar um biomarcador ideal^{3,5,6}. Estes biomarcadores de dano estrutural estudados até agora têm demonstrado capacidade variável em identificar LRA precocemente, apesar de seus problemas de custo, disponibilidade à beira do leito e dificuldades metodológicas^{2,6}.

Recentemente, tem havido um interesse em testar biomarcadores funcionais para estratificar o risco de pacientes com LRA precoce. Para avaliar a função tubular integrada, as propriedades farmacocinéticas da furosemida parecem promissoras^{4,5}. A furosemida tem sido usada informalmente há anos por médicos para administrar desafio diurético em pacientes oligúricos e a falta de resposta foi considerada ameaçadora. A versão padronizada desta prática à beira do leito, de utilizar a resposta diurética a uma dose padrão baseada no peso de furosemida para prever a progressão de LRA constitui o Teste de Estresse com Furosemida (TEF), como demonstrado no artigo seminal de Chawla et al. (2016, 2013)^{4,5}. Acredita-se que um aumento no débito urinário em resposta ao desafio diurético reflita a integridade tubular e, portanto, menos lesões tubulares⁵.

Em nosso estudo, analisamos o papel do TEF na previsão da gravidade da LRA em nossa população.

MÉTODOS

Este foi um estudo piloto prospectivo e aberto, conduzido no hospital e faculdade de medicina do

governo de Stanley, Chennai, Índia, entre Abril de 2018 a Setembro de 2018, após aprovação pelo Comitê de Ética Institucional do hospital, datado 13-04-2018.

SELEÇÃO DE PACIENTES

Pacientes acima de 18 anos de idade admitidos na unidade de terapia intensiva com LRA-KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) estágio 1 (um aumento na creatinina $\geq 0,3$ mg/dL nas últimas 48 horas ou um aumento do valor basal de 1,5-1,9 vezes ou um débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hr por 6-12 horas) ou LRA-KDIGO estágio 2 (um aumento de 2,0 -2,9 vezes do valor basal de creatinina ou um débito urinário $< 0,5$ mL/kg/hr por ≥ 12 horas) que foram avaliados como sendo euvolêmicos ou hipervolêmicos na opinião da equipe de tratamento e tinham um cateter vesical de demora foram elegíveis para o estudo. Foram excluídos do estudo pacientes com doença renal crônica avançada (DRC) basal definida por TFG_e < 30 mL/min/1,73 m², transplante renal prévio, nefropatia obstrutiva, glomerulonefrite aguda, depleção de volume, não-oligúria, sangramento ativo, gravidez e alergia prévia à furosemida.

DESENHO DE ESTUDO

Foi obtido o consentimento informado de cada participante. Registraram-se os dados demográficos básicos dos pacientes e seu histórico clínico. A presença de diabetes, hipertensão, ou outras comorbidades e o tratamento que eles buscam para essas doenças foram constatados. Também foram feitas investigações laboratoriais básicas.

TESTE DE ESTRESSE COM FUROSEMIDA

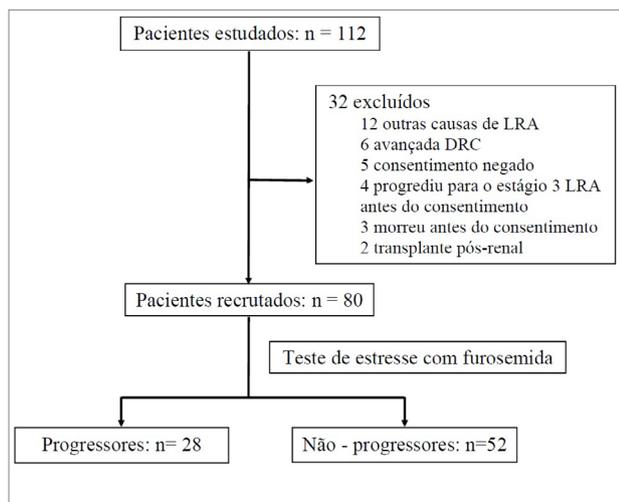
Para pacientes virgens de furosemida, foi administrada uma dose em bolus intravenosa de 1 mg/kg de furosemida e para pacientes que haviam recebido o medicamento dentro da última semana administraram-se uma dose em bolus de 1,5 mg/kg. O débito urinário foi então medido durante as duas horas seguintes. A menos que a perda de volume fosse considerada desejável, o débito urinário foi substituído, na mesma volume, por solução salina normal ou solução de ringer com lactato durante as primeiras seis horas. A frequência cardíaca e a pressão arterial dos pacientes foram monitoradas regularmente durante este período de tempo e o monitoramento do débito urinário foi continuado por 24 horas. O acompanhamento foi feito por um período de 14 dias pós-TEF ou o

paciente foi censurado no momento do óbito, o que ocorresse primeiro.

DESFECHOS

A progressão para LRA-KDIGO estágio 3 (um aumento na creatinina a partir do valor basal em 3 vezes ou creatinina sérica ≥ 4 mg/dL ou início de TRS ou um débito urinário $< 0,3$ mL/kg/hr por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas) dentro de 14 dias a partir do TEF foi estudada como o desfecho primário. Os pacientes foram agrupados em “progressores” e “não progressores”, dependendo de sua progressão para o estágio 3 da LRA-KDIGO. O desfecho composto de atingir LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito dentro de 14 dias após o TEF foi estudado como o desfecho secundário. Além disso, também foram registrados quaisquer eventos adversos relacionados à furosemida. O diagrama de fluxo do estudo é mostrado na Figura 1.

Figura 1. Diagrama de fluxo do estudo.



ESTATÍSTICAS

Para descrever os dados utilizou-se estatística descritiva, análise de frequência e análise percentual para variáveis categóricas e, média, desvio padrão (DP) e erro padrão da média (EP) foram usados para variáveis contínuas. As diferenças entre as proporções de pacientes em cada grupo com certas características foram avaliadas com os testes qui-quadrado, exato de Fisher e t de Student, conforme apropriado. A área sob a curva (AUC) da análise das características de operação do receptor (ROC, do inglês receiver operating characteristics) foi usada para comparar a resposta do débito urinário de 2 horas pós-TEF com os desfechos primário e secundário. Sensibilidade, especificidade e ponto de corte ideal do débito urinário usando o índice de Youden também

foram deduzidos da curva. Em todas as ferramentas estatísticas acima, $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi feita usando o software estatístico SPSS versão 23.0 e o software estatístico MedCalc versão 19.1.3.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS

Entre 112 pacientes rastreados para os critérios de elegibilidade, 80 foram recrutados e submetidos ao TEF. A idade média dos participantes foi de $52 \pm 1,67$ anos; 42 (52,5%) do total da coorte eram homens. Dos 80 pacientes, 28 (35%) atingiram o desfecho primário de LRA-KDIGO estágio 3 e 34 (42,5%) atingiram o desfecho composto secundário de LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito dentro de 14 dias a partir do TEF. Dos 80 pacientes, 28 (35%) atingiram o desfecho primário de LRA-KDIGO estágio 3 e 34 (42,5%) atingiram o desfecho composto secundário de LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito dentro de 14 dias a partir do TEF. Havia seis pacientes com DRC basal em toda a coorte e, quando comparados entre os dois grupos, o status de DRC basal foi significativamente associado com o grupo de progressores ($p=0,018$). Com relação à etiologia, 81,3% dos pacientes de toda a coorte tinham sepse como causa predominante e não foi encontrada associação significativa ($p=0,236$) com nenhum dos grupos. A proporção de pacientes com LRA-KDIGO estágio 1 e estágio 2 foi semelhante em ambos os grupos (57,1 vs. 53,8% e 42,9 vs. 46,2%, $p=0,78$). O grupo de progressores apresentou uma creatinina média pré-TEF estatisticamente mais alta quando comparada com os não progressores ($p=0,05$). Oito pacientes dos progressores necessitaram de TRS. Durante o período do estudo, 16 (20%) dos 80 pacientes foram a óbito. Quando comparados entre os grupos, o grupo de progressores teve 35,7% de mortalidade, enquanto os não progressores tiveram 11,5%. ($p=0,01$). Os desfechos e características dos pacientes estão resumidos na Tabela 1.

TESTE DE ESTRESSE COM FUROSEMIDA

O procedimento de teste foi bem tolerado pelos pacientes sem quaisquer eventos adversos relacionados ao teste. Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam uma dose aumentada de furosemida (1,5 mg/kg) entre os dois grupos ($p=0,09$). Entre os grupos, os pacientes que progrediram para o estágio

TABELA 1 DESFECHOS E CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Características	Combinado(n=80)	Progressores (n=28)	Não-progressores (n=52)	p
Idade (anos, média ± EP)	52±1,67	52,86±2,92	51,56±2,05	0,609
Gênero (masculino) , n (%)	42(52,5%)	13(46,4%)	29(55,8%)	0,425
Comorbidades , n (%)				
Diabetes mellitus	31(38,8%)	14(50%)	17(32,7%)	0,13
Hipertensão	20(25%)	10(35,7%)	10(19,2%)	0,104
Insuficiência cardíaca	9(11,3%)	3(10,7%)	6(11,5%)	1,0
DRC	6(7,5%)	5(17,9%)	1(1,9%)	0,018
Albumina (g/dL, média ± DP)	-	3,62±0,32	3,73±0,3	0,13
Tabagismo , n (%)	17(21,3%)	6(21,4%)	11(21,2%)	0,977
Ingestão de álcool , n (%)	23(28,8%)	7(25%)	16(30,8%)	0,587
Sepse , n (%)	65(81,3%)	25(89,3%)	40(76,9%)	0,236
Dados clínicos				
Creatinina pré-TEF (mg/dL)	-	2,07±0,09	1,86±0,05	0,05
Furosemida (1,5mg/kg), n (%)	15(18,8%)	8(28,6%)	7(13,5%)	0,099
Débito urinário de 2 horas pós-TEF (mL, média ± EP)	-	212,86±18,98	524,81±30,03	<0,001
LRA-KDIGO 1, n (%)	44(55%)	16(57,1%)	28(53,8%)	0,777
LRA-KDIGO 2, n (%)	36(45%)	12(42,9%)	24(46,2%)	
Desfechos , n (%)				
LRA-KDIGO 3	28(35%)	28(100%)	-	-
Óbito	16(20%)	10(35,7%)	6(11,5%)	0,01
TRS	8(10%)	8(28,6%)	-	-

Abreviações: DRC: Doença Renal Crônica, TEF: Teste de Estresse com Furosemida, LRA-KDIGO: Lesão Renal Aguda-Kidney Disease: Improving Global Outcomes, TRS: Terapia Renal Substitutiva.

3 apresentaram um débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF significativamente menor (212,86±18,98 mL) em comparação com aqueles que não progrediram (524,81±30,03 mL) com um $p < 0,0001$. Na análise da curva ROC com relação ao desfecho primário, o débito urinário cumulativo de 2 horas após o TEF teve uma AUC de 0,89±0,03 ($p < 0,001$) (Figura 2). Também foram avaliadas a sensibilidade e a especificidade de vários pontos de corte de débito urinário de 2 horas pós-TEF para prever a progressão (Tabela 2). Um débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF de ≤ 300 mL conforme determinado pelo índice de Youden apresentou 82,14% de sensibilidade e 82,69% de especificidade para prever a progressão (Tabela 4). Quanto ao desfecho composto secundário da LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito, o débito urinário cumulativo de 2 horas após o TEF apresentou uma AUC de 0,86±0,04 ($p < 0,001$) (Figura 3). Entre os vários pontos de corte de volume da urina, um débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF de ≤ 300 mL teve 76,47% de sensibilidade e 86,96% de especificidade na previsão do desfecho secundário (Tabelas 3 e 4).

Figura 2. Curva ROC do débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF para prever o desfecho primário da progressão para LRA-KDIGO estágio 3.

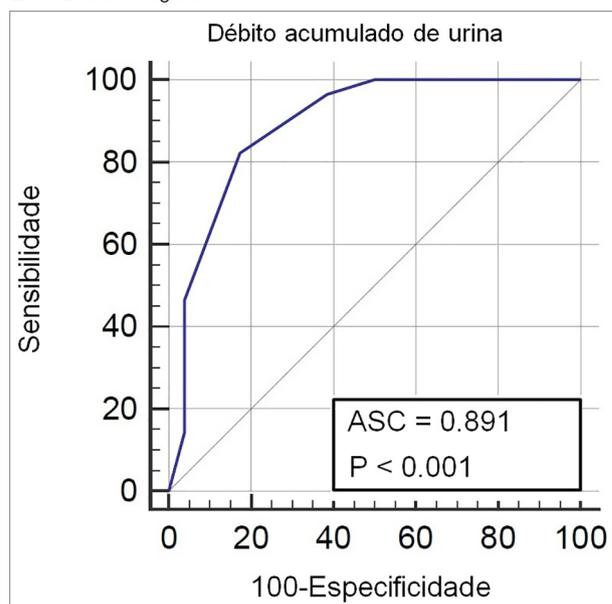


TABELA 2 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS LIMITES DE DÉBITO URINÁRIO CUMULATIVO DE 2 HORAS PÓS-TEF PARA PROGRESSÃO ATÉ LRA-KDIGO ESTÁGIO 3

Débito urinário cumulativo de 2 horas	Sensibilidade	Especificidade
≤ 100 mL	14,29	96,15
≤ 200 mL	46,43	96,15
≤ 300 mL	82,14	82,69
≤ 400 mL	96,43	61,54
≤ 500 mL	100,00	50,00

TEF: Teste de Estresse com Furosemida.

TABELA 3 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS LIMITES DE DÉBITO URINÁRIO CUMULATIVO DE 2 HORAS PÓS-TEF PARA PROGRESSÃO ATÉ LRA-KDIGO ESTÁGIO 3/ÓBITO

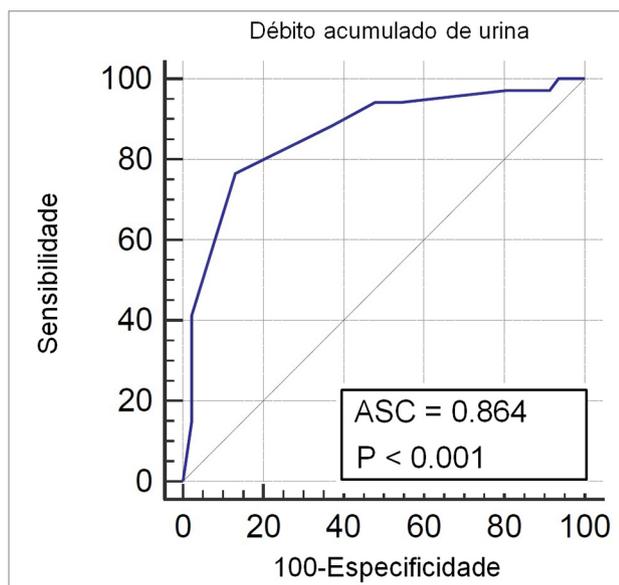
Débito urinário cumulativo de 2 horas	Sensibilidade	Especificidade
≤ 100 mL	14,71	97,83
≤ 200 mL	41,18	97,83
≤ 300 mL	76,47	86,96
≤ 400 mL	88,24	63,04
≤ 500 mL	94,12	52,17

TEF: Teste de Estresse com Furosemida.

TABELA 4 CARACTERÍSTICAS DO PONTO DE CORTE DE DÉBITO URINÁRIO IDEAL PARA DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Desfecho	Ponto de corte de débito urinário	Sensibilidade	Especificidade	Índice J de Youden	Área Sob a Curva (erro padrão)	Valor de p
Desfecho primário	≤ 300 mL	82,14	82,69	0,6343	0,86(0,04)	<0,001
Desfecho secundário	≤ 300 mL	76,47	86,96	0,6484	0,89(0,03)	<0,001

Figure 3. ROC curve of cumulative 2-hour post-FST urine output to predict the secondary composite outcome of AKI-KDIGO stage 3/death.



DISCUSSÃO

A LRA não manifesta sinais e sintomas específicos como resultado imediato de um insulto inicial, e quando sinais de redução da função renal se manifestam, já ocorreram danos substanciais, mitigando a janela de tempo para intervenção³. Portanto, existe uma necessidade não atendida de predição de LRA com antecedência suficiente para melhorar os desfechos. Como a maioria das formas de LRA envolve lesão tubular aguda, supõe-se que os biomarcadores de integridade tubular irão prever melhor o risco de progressão da LRA⁵. Os primeiros estudos utilizaram a medição de secreção tubular de creatinina como substituto para a avaliação funcional tubular⁴. Devido à cinética instável de creatinina na LRA, para além de suas falhas inerentes, sua utilidade na avaliação da capacidade funcional tubular na LRA torna-se questionável⁴. O diurético de alça furosemida mostra promessa, uma vez que múltiplos domínios do túbulo néfrico devem estar funcionalmente intactos para que ocorra um aumento do débito

urinário induzido pela furosemida. A furosemida, sendo um ânion orgânico, circula ligada à albumina e, portanto, não é filtrada livremente através da barreira glomerular. O medicamento ganha acesso ao lúmen tubular pela secreção através do transportador de ânions orgânicos humanos no túbulo contorcido proximal, atua na porção ascendente espessa da alça de Henle, inibindo o cotransportador de Na+K+2Cl-luminal, e a permeabilidade do lúmen tubular distal é necessária para o fluxo urinário⁷⁻⁹. Além de reduzir a sobrecarga de fluido, o uso de diuréticos na LRA não demonstrou melhorar os desfechos centrados no paciente em termos de prevenção, exigência de TRS ou recuperação, embora poucos estudos com animais tenham demonstrado efeitos benéficos da furosemida por meio da diminuição do consumo de oxigênio medular e da modulação da sobrevivência das células tubulares^{1,10-13}.

A ideia de usar furosemida para testar a integridade tubular não é um conceito inteiramente novo. Baek et al., em 1973¹⁴, descobriram que uma resposta diurética pobre e uma depuração quase nula da água livre após o desafio com furosemida em pacientes sem LRA clinicamente aparente, sinalizavam LRA iminente.

Em nosso estudo, descobrimos que um débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF de 300 ml ou menos, previu uma progressão para LRA-KDIGO estágio 3 (AUC 0,89) com uma sensibilidade de 82,14% e especificidade de 82,69%. Para o desfecho composto de LRA-KDIGO estágio 3 ou óbito, o débito urinário cumulativo de 2 horas pós-TEF de ≤ 300 mL teve 76,47% de sensibilidade, 86,96% de especificidade, e AUC de 0,86. Não encontramos nenhum evento adverso relacionado ao teste.

Em seu artigo seminal, Chawla et al. (2013)⁵ demonstraram que um débito urinário cumulativo de 2 horas após o TEF teve a melhor capacidade preditiva (AUC 0,87), e um débito urinário de ≤ 200 mL em 2 horas previu de forma confiável a progressão para LRA grave com 87,1% de sensibilidade e 84,1% de especificidade em 77 pacientes com LRA precoce (estágio 1 e estágio 2) reunidos a partir de duas coortes⁵. O critério de débito urinário cumulativo de 200 ml foi validado prospectivamente em um estudo multicêntrico de 92 pacientes gravemente enfermos por Rewa et al. (2019)¹⁵ com sensibilidade de 73,9%, especificidade de 90,0%, e AUC de 0,87. A razão para a disparidade nos critérios de débito urinário ideal entre nosso estudo e os outros estudos mencionados pode se dever ao fato de que os estudos acima

mencionados tiveram um número maior de pacientes com DRC basal (n=24 em Chawla et al. (2013)⁵ e n=21 em Rewa et al. (2019)¹⁵) em comparação com o nosso (n=6) e a resposta da furosemida pode ter sido pobre em danos tubulares pré-existentes. Além disso, o número de pacientes com LRA estágio 2 foi maior no grupo de progressores no estudo de Chawla et al. (2013)⁵ e Elsaegh et al. (2018)¹⁶ também encontraram débito urinário de 2 horas pós-TEF ≤ 200 mL para melhor prever a progressão de LRA em pacientes com sepse com 89,29% de sensibilidade e 93,75% de especificidade. Entretanto, não foram fornecidos dados sobre o status da DRC basal¹⁶.

O desempenho do TEF também tem sido comparado com os biomarcadores de danos estruturais existentes em alguns estudos. Na mesma coorte de 77 pacientes estudada por Chawla et al. (2013)⁵ e Koyner et al. (2015)⁶ compararam a capacidade preditiva do débito urinário do TEF com um painel de biomarcadores para prever o estágio 3 da LRA, o recebimento de TRS e a mortalidade hospitalar. Para cada um dos desfechos estudados, o TEF superou todos os biomarcadores para predição, e a combinação do TEF com biomarcadores individuais em regressão logística não melhorou significativamente a predição de risco. No entanto, o estudo revelou uma inferência interessante de que, em pacientes com biomarcadores elevados, a AUC para o débito urinário do TEF para prever a progressão para o estágio 3 aumentou de 0,87 para 0,90 e que, para a TRS, a AUC aumentou de 0,86 para 0,91. Este estudo mostrou que, em pacientes de alto risco, o TEF melhora ainda mais a estratificação de risco⁶. Matsuura et al. (2018)¹⁷ demonstraram em um estudo retrospectivo de 95 pacientes de UTI que a resposta à dose variável de furosemida (responsividade à furosemida, RF) prevê uma progressão para o estágio 3 da LRA melhor que o NGAL no plasma (AUC 0,87 vs. 0,80). Para prever LRA grave, uma RF de 3,9 mL no débito urinário para cada mg de furosemida em duas horas teve a melhor capacidade discriminatória. Além disso, em pacientes com níveis elevados de NGAL no plasma, a RF mostrou uma eficácia favorável para prever a progressão (AUC-0,84)¹⁷.

Além do reconhecimento de LRA precoce, o momento ideal da TRS é intensamente debatido, com prós e contras para o início precoce e tardio, e até mesmo estudos em larga escala sobre esta questão têm produzido resultados contrastantes¹. Lumlertgul et al. (2018)¹⁸ utilizaram o TEF como uma ferramenta

de triagem para prever a necessidade de TRS em uma coorte de 162 pacientes. Dos 44 pacientes com resposta positiva ao TEF, apenas seis (13,6%) necessitaram de TRS. Os 118 pacientes restantes não-responsivos ao TEF foram randomizados para início de TRS precoce versus padrão (orientado por indicação). Quarenta e cinco dos 60 pacientes (75%) no braço padrão receberam TRS¹⁸.

Além da estratificação de risco prospectivo, a resposta à furosemida também demonstrou prever a recuperação da LRA. Van Der Voort et al. (2014)¹⁹ utilizaram uma versão do TEF e mostraram que a resposta diurética ao teste previa a recuperação renal em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva contínua (AUC=0,84).

O TEF provou ser um excelente biomarcador funcional para estratificação de risco de LRA. No entanto, se o biomarcador for aplicado a uma população mais ampla, o número de falsos positivos será elevado e o desempenho do biomarcador diminuirá². Para um melhor desempenho do biomarcador, a população em risco de lesão renal precisa ser definida. Com base nestes fatos, um novo algoritmo para abordagem de LRA pode ser formulado para melhorar os desfechos dos pacientes. Primeiramente, os pacientes em risco de LRA precisam ser identificados tais como idosos, presença de diabetes mellitus, doença renal crônica, falência orgânica, etc. e monitorados para 'angina renal', ou seja, sinais precoces de lesão como aumento sutil na creatinina (por exemplo, aumento de 0,1 mg/dL de creatinina em oposição a 0,3 mg/dL, que se qualificará como LRA), sobrecarga de fluidos e redução do débito urinário^{2,3}. Combinando os fatores de risco e as manifestações da angina renal, foi formulado o "índice de angina renal" para uso na população pediátrica e adulta com excelente valor preditivo negativo³. Esta avaliação deve ser seguida de testes para biomarcador de dano estrutural e, em pacientes nos quais o biomarcador se apresente como positivo, o TEF pode ser usado para melhorar ainda mais a estratificação de risco³. Este modelo de testes em série com testes iniciais apresentando bom valor preditivo negativo seguido por biomarcadores com maior valor preditivo positivo fornecerá melhor estratificação de risco de pacientes com LRA precoce^{2,3}.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Em um cenário real, a aplicação do TEF pode ser vista em dois espectros. Em locais com recursos limitados,

pacientes com LRA precoce que falham no TEF precisam ser sinalizados para um monitoramento vigilante a fim de identificar precocemente a progressão e melhorar os desfechos. A 18ª Conferência de Consenso da Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda (ADQI, do inglês acute dialysis quality initiative) com foco no "Manejo de LRA no Mundo em Desenvolvimento", conferiu um status de "nós recomendamos" para realizar o TEF após a ressuscitação com fluidos adequada, sob condições monitoradas (não graduadas)²⁰. Eles também aconselharam desenvolver uma versão concisa do TEF com fácil aplicabilidade. Em ambientes de pesquisa e ricos em recursos, o TEF pode ser usado como uma ferramenta para identificar pacientes em risco de progressão e esses pacientes podem ser submetidos à medição de biomarcadores mais recentes ou ser inscritos em ensaios para testar novas estratégias de intervenção a fim de abordar a fisiopatologia básica².

Além da estratificação de risco prospectivo de LRA, o TEF também está sendo avaliado em outros domínios. McMahon et al. (2018)²¹ e Udomkarnjananun et al. (2019)²² utilizaram diferentes versões do TEF para prever a função retardada do enxerto em receptores de transplante renal no período pós-operatório imediato. Kalra et al. (2017)²³ usaram o TEF para avaliar o status do volume intravascular em crianças nefróticas para decidir sobre a necessidade do diurético isolado ou da albumina com diurético para o manejo do edema e para racionalizar o uso de diuréticos.

LIMITAÇÕES

Este foi um estudo piloto com um pequeno tamanho amostral. O ponto de corte do débito urinário precisa ser validado em estudos prospectivos multicêntricos, com uma grande coorte. Embora numericamente baixo, o status da DRC basal foi estatisticamente associado ao grupo de progressores, o que pode ter afetado o desfecho do estudo. Também não comparamos o desempenho do TEF com outros biomarcadores devido a razões logísticas. Além disso, o acompanhamento em longo prazo dos pacientes após a alta hospitalar não foi feito. No entanto, nosso estudo é um dos primeiros estudos realizados em nosso país para investigar a utilidade do TEF.

CONCLUSÃO

Concluímos que o TEF como um biomarcador de integridade tubular mostra excelente capacidade preditiva para estratificação de risco prospectivo de LRA precoce. Como um novo biomarcador dinâmico no horizonte, o TEF precisa ser incorporado como parte das ferramentas de tomada de decisão para identificar a LRA suficientemente cedo para tentar novas intervenções a fim de mitigar as ramificações negativas deste problema de saúde global.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Arun Gokul Pon: desenho do estudo, revisão da literatura, aquisição de dados, análise estatística, preparação do manuscrito, edição do manuscrito, revisão crítica e aprovação final do artigo.

Raveendran Vairakkani: desenho do estudo, revisão da literatura, análise estatística, preparação do manuscrito, edição do manuscrito, revisão crítica e aprovação final do artigo.

Edwin Fernando Mervin: conceitos, análise estatística, edição do manuscrito, revisão crítica e aprovação final do artigo.

Nagalakshmi Dhanapal Srinivasaprasad: conceitos, revisão de literatura, edição do manuscrito, revisão crítica e aprovação final do artigo.

Thirumalvalavan Kaliaperumal: desenho do estudo, preparação do manuscrito, revisão crítica e aprovação final do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com a publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):136-48.
- Johnson XD, Liu KD. Acute renal syndrome/renal angina: a new paradigm for studies of acute kidney injury?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):753-5.
- McMahon BA, Koyner JL. Risk stratification for acute kidney injury: are biomarkers enough?. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 May;23(3):167-78.
- Chawla LS, Ronco C. Renal stress testing in the assessment of kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2016 May;1(1):57-63.
- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Sep;17(5):R207.
- Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikhonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):2023-31.
- Hasannejad H, Takeda M, Taki K, Shin HJ, Babu E, Jutabha P, et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Mar;308(3):1021-9.
- Bowman RH. Renal secretion of [35-S] furosemide and depression by albumin binding. *Am J Physiol.* 1975 Jul;229(1):93-8.
- Burg M, Stoner L, Cardinal J, Green N. Furosemide effect on isolated perfused tubules. *Am J Physiol.* 1973 Jul;225(1):119-24.
- Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O. Loop diuretics in acute kidney injury prevention, therapy, and risk stratification. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(4):457-64.
- Powell TC, Warnock DG. The furosemide stress test and predicting AKI outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):1762-4.
- Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ, Weng HR, Shaw AD. Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *Ren Fail.* 2007;29(4):399-407.
- Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int.* 1994 Apr;45(4):981-5.
- Baek SM, Brown RS, Shoemaker WC. Early prediction of acute renal failure and recovery. I. Sequential measurements of free water clearance. *Ann Surg.* 1973 Mar;177(3):253-8.
- Rewa OG, Bagshaw SM, Wang X, Wald R, Smith O, Shapiro J, et al. The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care.* 2019 Aug;52:109-14.
- Elsaegha HK, Naga YS, Elsayed HEM, Elbasha AMAE. The role of furosemide stress test in the prediction of severity and outcome of sepsis-induced acute kidney injury. *J Egypt Soc Nephrol Transplant.* 2018 Nov;18(3):86-95.
- Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, et al. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care.* 2018 Jan;8(1):8.
- Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, Pongsittisak W, Surasit K, Chuasuwan A, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care.* 2018 Apr;22(1):101.
- Van Der Voort PH, Boerma EC, Pickkers P. The furosemide stress test to predict renal function after continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2014 May;18:429.
- Kher V, Srisawat N, Noiri E, Gharbi MB, Shetty MS, Yang L, et al. Prevention and therapy of acute kidney injury in the developing world. *Kidney Int Rep.* 2017 Jul;2(4):544-58.
- McMahon BA, Koyner JL, Novick T, Menez S, Moran RA, Lonze BE, et al. The prognostic value of the furosemide stress test in predicting delayed graft function following deceased donor kidney transplantation. *Biomarkers.* 2018 Feb;23(1):61-9.
- Udomkarnjananun S, Townamchai N, Iampenkhae K, Petchlorlian A, Srisawat N, Katavetin P, et al. Furosemide stress test as a predicting biomarker for delayed graft function in kidney transplantation. *Nephron.* 2019;141(4):236-48.
- Kalra S, Sood A, Narayan KV, Gupta RK. Use of furosemide stress test for edema control and predicting acute kidney injury in children with nephrotic syndrome. *Indian J Child Health.* 2017 Dec;4(4):488-91.