


O teste de estresse com furosemida: Perspectivas para o diagnóstico de lesão renal aguda

The furosemide stress test: Perspectives for acute kidney injury diagnosis

Autor

Francisco J. López Hernández^{1,2,3,4,5,6} 

¹Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Renales y Cardiovasculares, Salamanca, España.

²Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León, Soria, España.

³Universidad de Salamanca, Departamento de Fisiología y Farmacología, Salamanca, España.

⁴Instituto de Salud Carlos III, National Network for Kidney Research REDINREN, RD016/0009/0025, Madrid, Spain.

⁵Grupo de investigación en Biomedicina en Cuidados Críticos, Valladolid, España.

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome mal definida caracterizada por disfunção excretora súbita. A LRA tem uma incidência alta e crescente, uma alta taxa de mortalidade, especialmente em pacientes críticos, e consequências graves a médio e longo prazo, incluindo progressão para a doença renal crônica e elevada morbimortalidade cardiovascular¹. A gravidade da LRA está associada ao agravamento dos desfechos. Como a LRA pode evoluir muito rapidamente e o arsenal intervencionista disponível se limita essencialmente a eliminar (ou tratar) a causa e manter a hidratação, o diagnóstico mais precoce possível é fundamental para um manejo clínico otimizado². Por razões semelhantes, um diagnóstico ideal deve incluir estimativas prognósticas. Entretanto, nenhum outro fator além da gravidade tem sido claramente associado ao desfecho. Além disso, os critérios de diagnóstico atuais, a saber, as escalas internacionais de pontuação baseadas em creatinina, como RIFLE, AKIN e KDIGO, permitem apenas uma classificação tardia de gravidade³.

A visão da LRA centrada na creatinina negligencia a granularidade etiopatológica necessária para o diagnóstico personalizado. Devido à heterogeneidade da LRA e à complexidade dos processos biológicos subjacentes, esta limitação é inerente a todos os métodos de diagnóstico baseados em um único parâmetro ou biomarcador. Consequentemente, novos biomarcadores (principalmente urinários) surgiram nas últimas duas décadas, que capturam informações fisiopatológicas perdidas pelo teste de creatinina, com sensibilidade prévia, supostamente complementando o

diagnóstico⁴. No entanto, uma limitação importante ao seu uso em definições e procedimentos diagnósticos de rotina é a incerteza sobre sua significância biológica e fisiopatológica⁵. Os processos exatos que levam ao aparecimento desses biomarcadores em várias amostras biológicas não são completamente compreendidos⁶. Assim, sua utilidade clínica potencial deriva apenas de associações estatísticas entre níveis de biomarcadores e desfechos de LRA a nível populacional. É portanto necessário desenvolver métodos de diagnóstico multiparamétricos que incluam biomarcadores com significância fisiopatológica definida. Além de sua tradição profundamente arraigada, esta é provavelmente uma das razões pelas quais a creatinina foi mantida como um padrão ouro da função renal na nefrologia: o fato de que, apesar da especificidade subótima, sabemos que a creatinina é um substituto para a taxa de filtração glomerular (TFG). Um problema relacionado é a redução historicamente habitual de avaliação da função renal para o status da TFG.

Recentemente, o teste de estresse com furosemida (TEF) ganhou crescente atenção como um candidato potencial para a avaliação de funcionalidade tubular. O TEF foi resgatado há alguns anos e padronizado para diagnóstico nefrológico potencial^{7,8} como uma aplicação de observações anteriores^{9,10}. O TEF detecta alterações tubulares subclínicas refletidas na resposta diurética anormal a uma única dose de furosemida com alta sensibilidade, mas baixa capacidade de resolução¹¹. De fato, túbulos intactos são necessários para garantir uma resposta diurética normal à

Data de submissão: 09/02/2021.

Data de aprovação: 09/09/2021.

Correspondência para:

Francisco J. López-Hernández.

E-mail: flopezher@usal.es

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-E010>



furosemida, de modo que alterações em praticamente todos os segmentos do néfron poderiam teoricamente alterar o resultado do TEF. Isto faz do TEF uma espécie de faca de dois gumes com grande multivalência, às custas de baixa especificidade. Além disso, as respostas adaptativas e compensatórias ao longo do néfron em reação à evolução das condições (tais como sobrecargas eletrolíticas)¹² podem ocasionalmente alterar a resposta ao TEF, levando a falsos positivos e negativos.

Nesta edição do JBN, Pon et al. (2021)¹³ relatam um estudo que estende e corrobora as observações iniciais de Chawla et al. (2013)⁷ a uma população no cenário de terapia intensiva na Índia. Em ambos os estudos, os resultados do TEF em pacientes com LRA em estágio inicial (KDIGO 1 e 2) predizem a progressão para o estágio 3 do KDIGO com precisão razoavelmente alta. Esta última afirmação é importante. Alta precisão significa que há uma série de falsos positivos e falsos negativos neste estudo que são classificados erroneamente como progressão da LRA pelo TEF. Em outras palavras, alguns pacientes com resposta alterada de TEF não progrediram para o estágio 3, e alguns pacientes que progrediram apresentaram resposta de TEF normal, respectivamente. Claramente, há fatores adicionais desconhecidos que determinam a progressão da LRA, isoladamente ou em combinação obrigatória com as alterações detectadas pelo TEF. Por exemplo, alguns pacientes com LRA puramente pré-renal nos estágios 1 e 2 seriam esperados a progredir para o estágio 3. Dada a natureza hemodinâmica da LRA pré-renal e a natureza parenquimatosa das alterações detectadas pelo TEF, seria impossível para este teste prever o comportamento destes pacientes. Portanto, a precisão preditiva deste teste (e de praticamente todos os testes de parâmetro único) é altamente dependente das características da população do estudo, que podem potencialmente variar de uma população para outra e, portanto, de estudo para estudo. Isto reforça as limitações de um único parâmetro ao descrever o comportamento de populações etiopatologicamente heterogêneas e a necessidade de combinar parâmetros múltiplos para estratificar ainda mais os indivíduos, como no estudo realizado por Blanco-Gozalo et al. (2020)¹⁴.

Em geral, o TEF fornece um parâmetro de diagnóstico prospectivo que contém alguns conhecimentos fisiopatológicos definidos e informações complementares não sensíveis à creatinina, mas precisa de contextualização

substancial adicional. Além disso, como um teste de estresse, o TEF se encaixa perfeitamente no conceito de fortalecimento de uma predisposição adquirida a LRA causada por uma reserva funcional reduzida¹⁵. Em consonância com o conceito reducionista de função renal, antes do advento do TEF, uma reserva funcional reduzida referia-se exclusivamente à reserva de TFG, conhecida como *reserva funcional renal*. O TEF amplia o conceito de reserva funcional para o compartimento tubular, ao mesmo tempo em que destaca a necessidade de revisar a nomenclatura e a ontologia por trás do termo.

REFERÊNCIAS

- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019; 394: 1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif*. 2009; 28: 165-174. doi: 10.1159/000227785.
- Vanmassenhove J, Biesen WV, Vanholder R, Lameire N. Subclinical AKI: ready for primetime in clinical practice? *J Nephrol*. 2019; 32: 9-16. doi: 10.1007/s40620-018-00566-y.
- Kulvichit W, Kellum JA, Srisawat N. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2021; 37: 385-398. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.012.
- Yang SY, Chiou TT, Shiao CC, Lin HY, Chan MJ, Wu CH, Sun CY, Wang WJ, Huang YT, Wu VC, Chen YC, Fang JT, Hwang SJ, Pan HC. Nomenclature and diagnostic criteria for acute kidney injury - 2020 consensus of the Taiwan AKI-task force. *J Formos Med Assoc*. 2021; S0929-6646(21)00363-6. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.005.
- Sancho-Martínez SM, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Prieto-García L, Montero-Gómez MJ, Docherty NG, Martínez-Salgado C, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Impaired Tubular Reabsorption Is the Main Mechanism Explaining Increases in Urinary NGAL Excretion Following Acute Kidney Injury in Rats. *Toxicol Sci*. 2020; 175: 75-86. doi: 10.1093/toxsci/kfaa029.
- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Kimmel PL, Seneff MG. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013; 17: R207. doi: 10.1186/cc13015.
- Rewa OG, Bagshaw SM, Wang X, Wald R, Smith O, Shapiro J, McMahon B, Liu KD, Trevino SA, Chawla LS, Koyner JL. The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care*. 2019; 52: 109-114. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.04.011.
- Baek SM, Brown RS, Shoemaker WC. Early prediction of acute renal failure and recovery. II. Renal function response to furosemide. *Ann Surg*. 1973; 178: 605-608. doi: 10.1097/00000658-197311000-00009.
- Baek SM, Brown RS, Shoemaker WC. Early prediction of acute renal failure and recovery. I. Sequential measurements of free water clearance. *Ann Surg*. 1973; 177: 253-258. doi: 10.1097/00000658-197303000-00001.
- Casanova AG, Fuentes-Calvo I, Hernández-Sánchez MT, Quintero M, Toral P, Caballero MT, Martínez-Salgado C, Morales AI, Layton AT, Eleno N, López-Hernández FJ. The furosemide stress test and computational modeling identify renal damage sites associated with predisposition to acute kidney injury in rats. *Transl Res*. 2021; 231:76-91. doi: 10.1016/j.trsl.2020.11.011.

12. Jensen IS, Larsen CK, Leipziger J, Sørensen MV. Na(+) dependence of K(+) -induced natriuresis, kaliuresis and Na(+) /Cl(-) cotransporter dephosphorylation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016; 218: 49-61. doi: 10.1111/apha.12707.
13. Pon AG, Vairakkani R, Mervin EF, Srinivasaprasad ND, Kaliaperumal T. Clinical significance of frusemide stress test in predicting the severity of acute kidney injury. *Braz. J. Nephrol*. 2021; Ahead of Print. <https://www.scielo.br/pdf/jbn/2021nahead/2175-8239-jbn-2021-0003.pdf>
14. Blanco-Gozalo V, Casanova AG, Sancho-Martínez SM, Prieto M, Quiros Y, Morales AI, Martínez-Salgado C, Agüeros-Blanco C, Benito-Hernández A, Ramos-Barron MA, Gómez-Alamillo C, Arias M, López-Hernández FJ. Combined use of GM2AP and TCP1-eta urinary levels predicts recovery from intrinsic acute kidney injury. *Sci Rep*. 2020; 10: 11599. doi: 10.1038/s41598-020-68398-0.
15. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014; 127: 94-100. doi: 10.1159/000363721.