

Alexandre Toledo Maciel^{1,2}, Marcelo Park¹,
Etienne Macedo³

Fração de excreção de potássio na evolução da lesão renal aguda em pacientes graves: um potencial marcador a ser monitorizado?

Fractional excretion of potassium in the course of acute kidney injury in critically ill patients: potential monitoring tool?

1. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
2. Grupo de Pesquisa Intensimed, Unidade de Terapia Intensiva, Hospital São Camilo - São Paulo (SP), Brasil.
3. Departamento de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o comportamento da fração de excreção de potássio durante a evolução da lesão renal aguda em pacientes graves.

Métodos: Foram incluídos 168 pacientes como parte de um estudo maior, no qual avaliamos parâmetros sanguíneos e urinários durante a evolução da lesão renal aguda. Foram coletadas diariamente amostras de sangue e urina até a remoção da sonda vesical ou a necessidade de terapia de substituição renal. Descrevemos a evolução da fração de excreção de potássio conforme a presença ou não de lesão renal aguda, sua duração - transitória ou persistente - e gravidade (com base no estágio *Acute Kidney Injury Network* - AKIN). Foi também avaliado o desempenho diagnóstico da fração de excreção de potássio no dia do diagnóstico da lesão renal aguda, para prever a sua duração e a necessidade de terapia de substituição renal.

Resultados: A fração de excreção de potássio foi significativamente maior na lesão renal aguda persistente do que na transitória no dia do diagnóstico da

lesão renal aguda (24,8 versus 13,8%; $p < 0,001$). Ambos os grupos tiveram aumento de sua fração de excreção de potássio mediana nos 2 dias que precederam o diagnóstico de lesão renal aguda. Pacientes que não desenvolveram mantiveram níveis baixos e estáveis de fração de excreção de potássio. A fração de excreção de potássio, no dia do diagnóstico de lesão renal aguda, demonstrou razoável precisão em prever lesão renal aguda persistente (área sob a curva: 0,712; intervalo de confiança de 95%: 0,614-0,811; $p < 0,001$). A área sob a curva para terapia de substituição renal foi de 0,663 (intervalo de confiança de 95%: 0,523-0,803; $p = 0,03$). A fração de excreção de potássio aumentou com o estágio máximo atingido do AKIN, tanto para lesão renal aguda transitória quanto para persistente.

Conclusão: A avaliação sequencial da fração de excreção de potássio parece útil em pacientes graves em risco de lesão renal aguda.

Descritores: Potássio/urina; Sódio/urina; Lesão renal aguda; Estado terminal; Urina/química; Monitoramento

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 28 de dezembro de 2013
Aceito em 7 de abril de 2014

Autor correspondente:

Alexandre Toledo Maciel
Grupo de Pesquisa Intensimed, Unidade de
Terapia Intensiva, Hospital São Camilo
Avenida Pompéia, 1.178
CEP: 05024-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: alexandre.toledo@intensimed.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20140021

INTRODUÇÃO

As frações de excreção de sódio (FENa) e ureia (FEUr) são índices urinários bem conhecidos e frequentemente utilizados na avaliação da lesão renal aguda (LRA).⁽¹⁻³⁾ Por muitos anos, essas duas variáveis foram consideradas úteis para distinguir entre a LRA funcional (pré-renal) e a estrutural (necrose tubular aguda - NTA). O raciocínio fisiológico para tal foi que baixa FENa (classicamente <1%) significava função tubular preservada, e um estágio com ávida retenção de sódio era normalmente atribuído a baixa perfusão renal. Uma vez que os diuréticos tornam a interpretação da FENa problemática, a FEUr surgiu como um parâmetro para avaliar a perfusão

renal na presença de diuréticos.⁽²⁾ Contudo, muitos estudos questionaram a utilidade dessas duas variáveis,⁽³⁻⁵⁾ principalmente pelo fato de que baixas frações de excreção podem estar presentes na ausência de hipoperfusão renal⁽⁶⁾ e de que estas parecem ter um baixo desempenho diagnóstico para prever LRA transitória (LRAt) e LRA persistente (LRAp).^(4,7) Além disso, os paradigmas de “pré-renal” e “NTA” têm sido constantemente criticados.⁽⁸⁻¹¹⁾

Em recente estudo realizado por nosso grupo,⁽¹²⁾ descrevemos o comportamento dos parâmetros físico-químicos do sangue e da urina durante a evolução da LRA. Nesse estudo, o diagnóstico de LRA foi realizado segundo os critérios AKIN (do inglês *Acute Kidney Injury Network*), baseado somente na creatinina.⁽¹³⁾ Avaliamos essas variáveis 2 dias antes (D-2) até 2 dias após (D2) o diagnóstico de LRA. Tanto a FENa quanto a FEUr não foram diferentes entre os grupos (sem LRA, LRAt, LRAp) durante esses dias de observação. Neste artigo, objetivamos apresentar nossos dados relativos à evolução sequencial da fração de excreção de potássio (FEK) durante a evolução da LRA e o desempenho diagnóstico da FENa, FEUr e FEK no dia do diagnóstico de LRA em prever sua evolução (LRAt ou LRAp e necessidade de terapia de substituição renal - TSR). Até onde sabemos, nenhum outro artigo avaliou sequencialmente a FEK em pacientes graves.

MÉTODOS

O Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o estudo (protocolo 0093/11), sendo dispensada a necessidade de obtenção do consentimento livre e esclarecido. Incluímos um total de 168 pacientes consecutivos admitidos à nossa unidade de terapia intensiva (UTI) entre outubro de 2009 e novembro de 2011, que permaneceram com sonda vesical por pelo menos 2 dias após admissão à UTI, e que não necessitaram de TSR durante o período de observação. O período de observação era encerrado quando era necessária TSR ou quando a sonda vesical era removida - o que ocorresse primeiro. Definiu-se LRAt como LRA com resolução dentro de 48 horas; definiu-se LRAp como LRA não resolvida em 48 horas após o diagnóstico. Previamente, foi feita uma descrição detalhada do diagnóstico de LRA e dos critérios de reversão.⁽¹²⁾ Foi denominado D0 o dia do diagnóstico de LRA, ou o dia da admissão à UTI para pacientes sem LRA. Para diagnóstico, foi utilizado o critério AKIN baseado em creatinina.⁽¹³⁾ AKINmax referiu-se ao estágio máximo do AKIN atingido pelo paciente durante o período de observação. A FEK foi calculada como segue:

$FEK (\%) = [(KU \text{ (mEq/L)} / K^+ \text{ (mEq/L)}) / (CrU \text{ (mg/dL)} / SCr \text{ (mg/dL)})] \times 100$, com KU para potássio urinário, CrU para creatinina urinária e SCr para creatinina sérica).

Foram utilizadas fórmulas análogas para calcular a FENa e FEUr. Todas as variáveis sanguíneas e urinárias necessárias

para essas fórmulas foram coletadas simultaneamente dos pacientes com sonda vesical uma vez ao dia (foram utilizadas amostras isoladas de urina).

Análise estatística

A FEK foi expressa como mediana e percentis 25-75. Representações gráficas de Whisker foram utilizadas para representar os percentis 10-90. Foram utilizados os testes de Mann Whitney e Kruskal-Wallis para comparação entre sem LRA, LRAt e LRAp, conforme adequado. A área sob a curva e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados com base na análise da curva ROC (do inglês *receiver operating characteristic*). Todos os testes estatísticos foram calculados de forma bicaudal, sendo o nível de $p < 0,05$ considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 19.0 (Chicago, Illinois, EUA).

RESULTADOS

Características gerais dos pacientes

Como mencionado acima, esta é uma análise complementar com os mesmos pacientes incluídos em artigo recentemente publicado por nosso grupo.⁽¹²⁾ Em resumo, não houve diferenças entre os grupos sem LRA, LRAt e LRAp em termos de idade, sexo e peso corporal ideal, mas os pacientes do grupo LRAp eram mais graves por ocasião da admissão (pontuações SAPS 3 e SOFA mais elevadas). Houve também maior prevalência de sepse grave e choque séptico no grupo LRAp. A mortalidade na UTI e a hospitalar também foram mais elevadas no grupo LRAp.

Fração de excreção de potássio durante a lesão renal aguda

Na avaliação do D0, a FEK foi significativamente diferente entre os grupos: os pacientes com LRAp tiveram FEK mais alta do D0 ao D2 (Tabela 1). Os pacientes do grupo LRAt tiveram valores de FEK mais elevados do que aqueles sem LRA apenas no D1. A FEK aumentou nos 2 dias que precederam o diagnóstico de LRA, tanto nos pacientes do grupo LRAt quanto nos do grupo LRAp, diminuindo, a partir de então, no grupo LRAt, mas continuando elevada no grupo LRAp. Os padrões de FEK não foram alterados significativamente pelo uso de diurético (Figura 1).

Desempenho diagnóstico da fração de excreção de potássio na previsão da duração da lesão renal aguda e necessidade de terapia de substituição renal

Dentre as frações de excreção, apenas a FEK demonstrou precisão aceitável para prever LRAp (Figura 2): a área sob

Tabela 1 - Fração de excreção de potássio na evolução da lesão renal aguda

| | Dia -2 (N=13) | Dia -1 (N=21) | Dia 0 (N=168) | Dia +1 (N=164) | Dia +2 (N=117) |
|--------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Sem LRA (n=55) | - | - | 11,5 [5,7,16,9] | 7,9 [5,5,12,9] | 8,0 [4,3,14,1] |
| Transitória (n=57) | 7,2 [4,2,42,3] | 12,7 [2,6,15,7] | 13,8 [9,7,21,2] | 12,7 [8,6,20,9] | 10,1 [6,9,20,5] |
| Persistente (n=56) | 13,8 [11,6,31,2] | 16,8 [10,1,27,6] | 24,8 [15,2,39,7] | 30,1 [18,8,48,8] | 31,3 [14,7,42,2] |
| Valor de p | | | 0,00*/0,00**/0,34*** | 0,00/0,00/0,00 | 0,00/0,00/0,23 |

Dia 0 - dia do diagnóstico da LRA ou da admissão à unidade de terapia intensiva para pacientes sem LRA. * entre os três grupos; ** entre LRA transitória e persistente; *** entre sem LRA e LRA transitória. FEK - fração de excreção de potássio; LRA - lesão renal aguda.

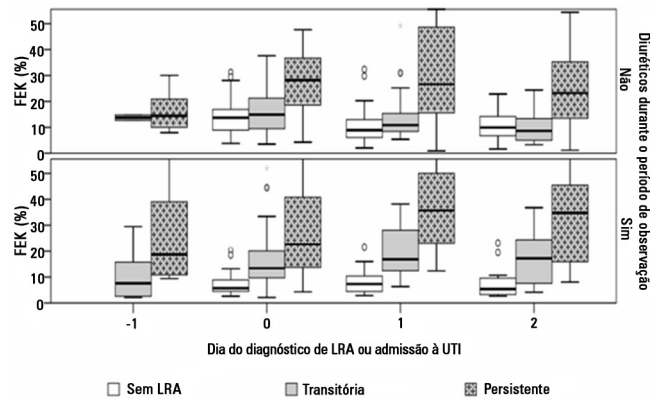


Figura 1 - Fração de excreção de potássio entre 1 dia antes (-1) até 2 dias após (2) o diagnóstico da lesão renal aguda (0), conforme a duração da lesão renal aguda e uso de diuréticos durante o período de observação. Para os pacientes sem lesão renal aguda, o D0 é o dia da admissão à unidade de terapia intensiva. FEK - fração de excreção de potássio; LRA - lesão renal aguda; UTI - unidade de terapia intensiva.

a curva ROC foi de 0,712 (IC95%=0,614-0,811; $p < 0,001$) no dia do diagnóstico de LRA para detecção de LRAp. O valor da FEK de 18,3% foi identificado como o melhor corte discriminatório, com sensibilidade de 74,6%, especificidade de 67,3%, valor preditivo positivo de 69,5% e valor preditivo negativo de 72,6%. Além disso, a AUC foi de 0,663 (IC95%=0,523-0,803; $p = 0,03$) para TSR durante a evolução da LRA.

Avaliação da fração de excreção de potássio conforme a gravidade da lesão renal aguda

Para avaliar se as variações da FEK eram proporcionais ao grau de gravidade da LRA, comparamos esses parâmetros entre os pacientes que atingiram estágio AKINmax 1, 2 ou 3 durante o período de observação (Figura 3). Comparamos os valores da FEK no dia em que foi atingida a AKINmax para cada paciente; pacientes sem LRA serviram como controles, com valores de FEK na admissão utilizados para comparação. A FEK aumentou progressivamente dos pacientes sem LRA até o estágio AKINmax 3, tanto nos pacientes com LRA quanto nos com LRAp (Figura 3).

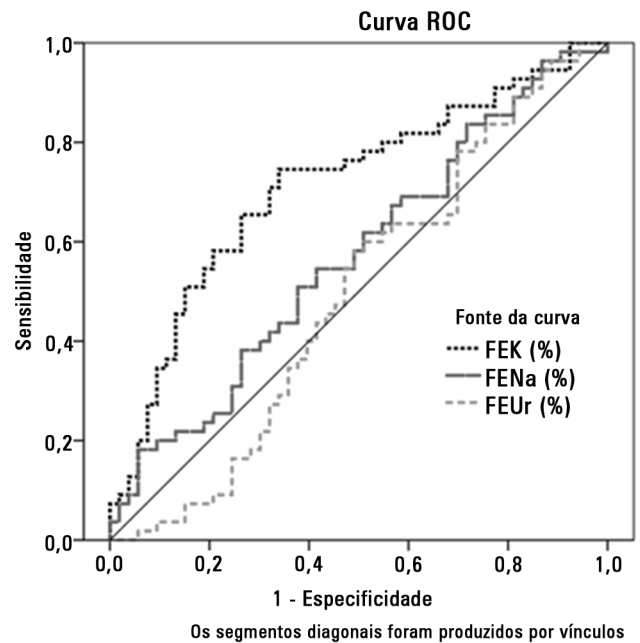


Figura 2 - Curvas ROC das frações de excreção no dia do diagnóstico da lesão renal aguda para predição de lesão renal aguda persistente. FEK - fração de excreção de potássio; FENa - fração de excreção de sódio; FEUr - fração de excreção de ureia.

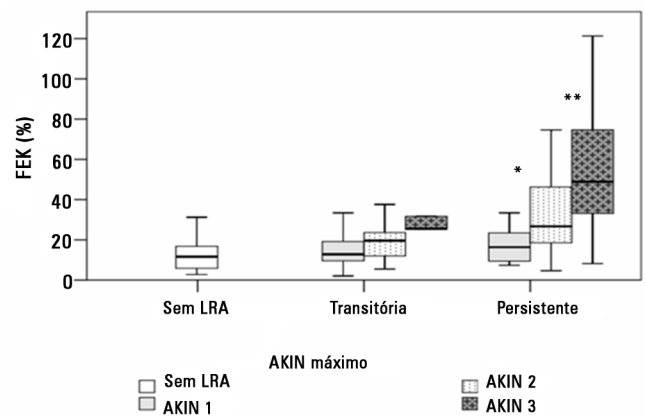


Figura 3 - Fração de excreção de potássio no dia em que foi atingido o estágio máximo de gravidade da lesão renal aguda segundo critério AKIN baseado em creatinina, conforme a duração da lesão renal aguda. * $p = 0,04$; ** $p = 0,01$. FEK - fração de excreção de potássio; LRA - lesão renal aguda; AKIN - Acute Kidney Injury Network.

DISCUSSÃO

A mensuração das frações de excreção (principalmente FENa e FEUr) no diagnóstico e no manejo da LRA ainda é assunto controverso. Em nosso artigo prévio,⁽¹²⁾ demonstramos que não foram encontradas diferenças significativas em termos de FENa e FEUr entre ou nos grupos (sem LRA, LRA_t, LRA_p) em todos os dias. Conforme previsto por esses achados prévios, não foi identificada qualquer precisão diagnóstica para FENa e FEUr na previsão da duração da LRA (Figura 2). Decidimos, então, avaliar a FEK. O manejo do K⁺ nos túbulos é diferente daquele do Na⁺ e da ureia, sendo o K⁺ trocado por Na⁺ nos túbulos distais. Assim, a secreção de K⁺ é incrementada pela reabsorção de Na⁺, a qual é estimulada pela aldosterona. A ativação de mecanismos retentores de Na⁺, inclusive o sistema renina-angiotensina-aldosterona, é parte do desenvolvimento da LRA,⁽¹⁴⁾ de forma que acreditamos que, embora haja, na LRA, cada vez menos filtração glomerular de K⁺, a FEK, que reflete o manejo tubular do potássio, segue no caminho inverso, aumentando paralelamente com a maior secreção de K⁺. Em nosso artigo prévio,⁽¹²⁾ a FENa mediana foi menos de 1% e a FEUr mediana menos de 35% nos grupos com LRA no dia do diagnóstico de LRA, sugerindo capacidade tubular preservada para reter sódio e ureia. Outros autores também identificaram baixa FENa^(4,7) na maioria dos pacientes com LRA.

A razão pela qual os valores de FEK são distintos entre os grupos e com uma evolução mais dinâmica no desenvolvimento da LRA não é clara. Talvez o fato de o K⁺ ser excretado distalmente pode levar a variações maiores e mais evidentes da FEK em comparação à FENa e à FEUr. A razoável precisão da FEK no dia do diagnóstico de LRA para prever LRA_p (Figura 2) e necessidade de TSR podem refletir a gravidade da LRA, o que é corroborado pelos dados da figura 3. Como a secreção de K⁺ é, pelo menos em parte, dependente da taxa de fluxo no lúmen tubular, o fato de o débito urinário não ter sido diferente entre os grupos em nosso artigo prévio⁽¹²⁾ e de o volume urinário não ser incluído no cálculo da FEK argumentam contra a ideia de que nossos resultados possam ser explicados pelas diferenças em termos de débito urinário. É importante salientar que nossos resultados com relação à FEK, não são representativos das taxas de secreção/excreção de K⁺ total, absoluta, que se espera serem progressivamente mais baixas com o desenvolvimento de LRA, levando à hipercalemia. Contudo, a hipercalemia geralmente só ocorre na presença de

uma diminuição muito significativa da taxa de filtração glomerular (TFG), um fenômeno explicado pelos aumentos exponenciais da FEK com diminuições da TFG até que esta atinja níveis muito baixos (15 a 20mL/min). Dessa forma, nossos resultados com relação à FEK podem ser, em parte, um epifenômeno do comprometimento da TFG.

Embora a ingestão de K⁺ possa, teoricamente, interferir na análise, o que é uma limitação de nosso estudo, não acreditamos que isso possa acrescentar um viés importante aos nossos resultados. A furosemida é capaz de aumentar a FEK, mas, em geral, seu uso não pareceu interferir muito na interpretação dos resultados (Figura 1). O uso de diurético, entretanto, pode ser uma causa de FEK elevada na presença de baixos níveis séricos de creatinina.

Pode-se argumentar que a coleta de amostras isoladas de urina forneça informações não fidedignas, devido à oscilação das concentrações eletrolíticas urinárias ao longo do dia. Entretanto, na prática clínica, uma avaliação diária e sequencial desses parâmetros em amostras isoladas de urina, juntamente com parâmetros sanguíneos rotineiramente coletados, parece ser bastante útil.^(12,15-17)

Lamentavelmente, temos dados muito limitados a respeito da FEK nos 2 dias prévios ao diagnóstico de LRA; pouquíssimos pacientes tinham esses dados disponíveis. Eles seriam muito úteis na avaliação da FEK como marcador preditivo de LRA. A razoável porém limitada precisão da FEK para prever LRA_p sugere que essa variável deve ser avaliada em conjunto com outras variáveis, para melhorar sua utilidade na prática diária.

CONCLUSÃO

A fração de excreção de potássio está relacionada à gravidade e à duração da lesão renal aguda. Seu aumento com a progressão da lesão renal aguda é possivelmente um resultado de diminuições da taxa de filtração glomerular e da ativação da aldosterona (em uma tentativa de manter a homeostase do potássio). Esse parâmetro parece ser mais útil do que aqueles classicamente medidos, ou seja, a fração de excreção de sódio e a fração de excreção de ureia. Nossos dados preliminares indicam que a fração de excreção de potássio pode sinalizar reduções da taxa de filtração glomerular, antes mesmo de aumentos da creatinina sérica, sendo uma intrigante linha de pesquisa que merece a pronta realização de estudos adicionais.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the behavior of fractional excretion of potassium in the course of acute kidney injury in critically ill patients.

Methods: As part of a larger study in which we have evaluated blood and urinary parameters in the course of acute kidney injury, 168 patients were included. Blood and urine samples were collected daily until the removal of the urinary catheter or the initiation of renal replacement therapy.

We describe the evolution of fractional excretion of potassium based on whether acute kidney injury was diagnosed, its duration (transient or persistent) and its severity (creatinine-based Acute Kidney Injury Network - AKIN stage). The diagnostic performance of fractional excretion of potassium in predicting the duration of acute kidney injury and the need for renal replacement therapy on the day of acute kidney injury diagnosis was also evaluated.

Results: Fractional excretion of potassium was significantly higher in persistent acute kidney injury compared to transient acute kidney injury on the day of acute kidney injury diagnosis (24.8 vs. 13.8%, $p < 0.001$). Both groups had the median fractional excretion of potassium increasing in the two days preceding the acute kidney injury diagnosis. Patients without acute kidney

injury had stable low fractional excretion of potassium values. The fractional excretion of potassium was fairly accurate in predicting persistent acute kidney injury (area under the curve: 0.712; 95% confidence interval: 0.614-0.811; $p < 0.001$) on the day of acute kidney injury diagnosis. The area under the curve was 0.663 (95% confidence interval: 0.523-0.803; $p = 0.03$) for renal replacement therapy. The fractional excretion of potassium increased with maximum AKIN stage reached, in both transient and persistent acute kidney injury.

Conclusion: Sequential fractional excretion of potassium assessment appears to be useful in critically ill patients at risk for acute kidney injury.

Keywords: Potassium/urine; Sodium/urine; Acute kidney injury; Critically illness; Urine/ chemistry; Monitoring

REFERÊNCIAS

- Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*. 1976;236(6):579-81.
- Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(6):2223-9.
- Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):566-73.
- Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, Schortgen F, Gonzalez F, Das V, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2011;15(4):R178.
- Pons B, Lautrette A, Oziel J, Dellamonica J, Vermesch R, Ezingard E, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R56.
- Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3389-97.
- Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W. Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R234.
- Kellum JA. Prerenal azotemia: still a useful concept? *Crit Care Med*. 2007; 35(6):1630-1.
- Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C, Ronco C. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contrib Nephrol*. 2007;156:1-9.
- Uchino S. The meaning of transient azotemia. *Contrib Nephrol*. 2010;165: 337-44.
- Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney Int*. 2001;60(4):1220-4.
- Maciel AT, Park M, Macedo E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):31.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol* 2010;165:39-45.
- Maciel AT, Park M, Macedo E. Urinary electrolyte monitoring in critically ill patients: a preliminary observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(3):236-45.
- Maciel AT, Park M. Early diagnosis of acute kidney injury in a critically ill patient using a combination of blood and urinary physicochemical parameters. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67(5):525-6.
- Toledo Maciel A, Vitorio D, Delphino Salles L. Urine sodium profile in the course of septic acute kidney injury: insights relevant for kidney function monitoring. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(4):506-7.