

Sérgio Mina Gaião^{1,2}, José Artur Osório de Carvalho Paiva^{1,2}

Biomarcadores de recuperação renal após lesão renal aguda

Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury

1. Department of Emergency and Intensive Care, Centro Hospitalar São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto - Porto, Portugal.

2. Infection and Sepsis Group - Centro Hospitalar São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto - Porto, Portugal.

RESUMO

Novos biomarcadores podem ser apropriados para o diagnóstico precoce da lesão renal aguda e predição da necessidade de diálise. Não é claro se tais biomarcadores podem também desempenhar um papel na predição da recuperação após se ter estabelecido o diagnóstico de lesão renal aguda, ou se podem ajudar na tomada de decisão a respeito do momento de interromper a terapia de suporte renal. Realizamos uma busca nas plataformas *PubMed*, *Web of Science* e *Google Scholar* por estudos que relatassem a epidemiologia da recuperação renal após lesão renal aguda, sobre fatores de risco para recuperação em comparação a não recuperação após lesão renal aguda, e potenciais biomarcadores de recuperação da lesão renal aguda. A lista de referências destes artigos e os artigos de revisão relevantes foram revisados. As referências finais foram selecionadas

para inclusão nesta revisão, com base em sua relevância. Novos biomarcadores revelaram ter um potencial papel no diagnóstico precoce de recuperação da lesão renal aguda. Os níveis urinários do fator de crescimento de hepatócitos, do fator de crescimento semelhante à insulina 7, do inibidor de metalopeptidase 7 e da lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos podem aprimorar nossa capacidade de prever as tendências e a ocasião da recuperação, e eventual remoção do suporte renal. A recuperação da lesão renal aguda demanda mais estudo, e sua definição precisa ser padronizada para permitir melhor e mais potente pesquisa de biomarcadores, pois alguns deles revelam potencial para predição da recuperação de lesão renal aguda.

Descritores: Lesão renal aguda; Insuficiência renal; Terapia de substituição renal; Cuidados críticos; Cuidados intensivos; Biomarcadores

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 8 de dezembro de 2016

Aceito em 28 de fevereiro de 2017

Autor correspondente:

Sérgio Gaião
Centro Hospitalar de São João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
Porto 4200-270, Portugal
E-mail: sergiomgaiao@gmail.com

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170051

INTRODUÇÃO

A incidência de insuficiência renal aguda ainda cresce entre pacientes hospitalizados,⁽¹⁻³⁾ com variação entre 3% e 25%, conforme os critérios utilizados para sua definição.⁽⁴⁾ Apesar das significativas melhoras da nossa compreensão a respeito da fisiopatologia da lesão renal aguda (LRA)⁽⁵⁻⁸⁾ e seu controle por meio de diversos tratamentos clínicos, que incluem ressuscitação hídrica, uso de terapias vasoconstritoras e vasodilatadoras,⁽⁹⁾ além da terapia de substituição renal (TSR),⁽¹⁰⁾ a incidência, a severidade e os desfechos da LRA têm permanecido similares ao longo dos anos.

Estão disponíveis algumas ferramentas clínicas para quantificação da LRA, inclusive níveis de creatinina plasmática, ureia sanguínea, presença/ausência de cilindros urinários, fração de excreção de sódio (FeNa) e concentração da urina. Porém, estes marcadores têm uso limitado para detecção precoce da LRA,^(11,12)

o que retarda as intervenções. Após a introdução de critérios de consenso, ou seja, os critérios *Risk Injury Failure Loss End-Stage Renal Disease* (RIFLE),⁽¹³⁾ *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)^(14,15) e, mais recentemente, o *Kidney Improving Global Outcomes* (KDIGO),⁽¹⁶⁾ tem se observado, na literatura, uma tendência favorável à utilização de definições mais padronizadas. Lamentavelmente, mais uma vez, estas classificações utilizadas para estadiamento da disfunção renal se baseiam em duas variáveis pouco precisas: a creatinina plasmática, que é um indicador tardio e pouco confiável de LRA por muitas razões conhecidas,⁽¹⁷⁻²⁰⁾ e o débito urinário, que é influenciado por uma miríade de fatores, incluindo a estado volêmico e o uso ou não de diurético. Recentemente, investigaram-se diversos biomarcadores plasmáticos e urinários para detecção precoce da LRA,⁽²¹⁾ que comprovaram ter significativa sensibilidade e especificidade para o propósito de diagnosticar LRA, e que também podem ter um papel na predição dos desfechos em curto e longo prazo, inclusive óbito e necessidade de diálise.⁽²²⁾ Entretanto, ainda não é claro se estes biomarcadores também são apropriados para prever a recuperação após estabelecida a LRA.

Para esta revisão, realizamos uma busca nas bases *Pub-Med*, *Web of Science* e *Google Scholar* quanto a revisões e estudos retrospectivos e prospectivos com uso dos termos descritivos em inglês “*epidemiology*”, “*renal recovery*”, “*acute kidney injury*”, “*risk factors*” e “*biomarkers*”. Incluímos todos os estudos em seres humanos, e revisamos também as listas de referências destes artigos. As referências finais foram selecionadas para inclusão nesta revisão, com base em sua relevância.

Recuperação renal após lesão renal aguda

A etiologia da LRA é comumente referida como pré-renal (função tubular e glomerular normais, porém com comprometimento da perfusão renal), renal (doença que afeta o rim propriamente dito, predominantemente os túbulos renais; a lesão renal isquêmica é a causa mais comum) e pós-renal (obstrução à exoneração renal). Infelizmente, mesmo com um tratamento corretamente orientado para qualquer destes três tipos de LRA, como restauração da perfusão renal normal pelo uso de fluidos endovenosos e suporte hemodinâmico para LRA pré-renal, adequação nutricional e suporte renal, evitar agentes nefrotóxicos e uso de intervenção farmacológica para tratar a LRA,^(23,24) e alívio da obstrução para LRA pós-renal para prevenir dano renal irreversível, a recuperação incompleta é um desfecho comum em pacientes que sobrevivem à LRA.⁽²⁵⁾ Esta abordagem anatômica, entretanto, tem

diversas limitações. Exceto a LRA pós-renal (ou seja, LRA obstrutiva), os termos não significam muito, pois as formas pré-renal e renal de LRA frequentemente têm causas e tratamentos similares. Em um tempo no qual o termo LRA foi substituído pela expressão insuficiência renal aguda, os conceitos de LRA “transitória” e “persistente” são provavelmente mais úteis do que as expressões LRA pré ou intrarrenal.

A resposta celular à injúria é heterogênea. Algumas células caminham para necrose ou apoptose, enquanto outras são lesadas de forma subletal, porém ainda são capazes de manter sua viabilidade e contribuir para um processo coordenado de reparação, que restaura a estrutura e a função renais.⁽²⁶⁾ Recentemente, alguns estudos demonstraram que as células tubulares renais entram em um período de parada do ciclo celular G1 após isquemia⁽²⁷⁾ ou sepse,⁽²⁸⁾ o que impede a divisão de células portadoras de DNA danificado até que o mesmo seja reparado. Apesar desta resposta heterogênea, as células tubulares renais têm notável resposta adaptativa à lesão. Estas células são capazes de manter a viabilidade, e este fenômeno tem sido relacionado a alguns genes identificados,^(29,30) que foram descritos em razão de recentes avanços na genômica funcional e tecnologias baseadas em análise de sequências de nucleotídeos do cDNA. A ativação destas vias representa potenciais alvos terapêuticos para atenuar a severidade da LRA, ou para acelerar a recuperação renal. No entanto, há dúvidas em relação à significância do “desligamento metabólico” para “hibernação”: Trata-se de uma mera falência da função renal ou uma resposta protetora contra a agressão? O fato é que, se a atividade metabólica continuar com excesso de fornecimento de energia, os níveis de adenosina trifosfato caem, e as vias de morte celular são estimuladas.⁽³¹⁾

É essencial que se tenha uma definição padrão de recuperação renal da LRA, para proporcionar informações precisas para a epidemiologia após LRA; entretanto, esta definição ainda não existe. O consenso *Acute Dialysis Quality Initiative* define recuperação renal completa como um retorno aos níveis basais de creatinina e recuperação parcial, como melhora da condição segundo o RIFLE de um paciente sem necessidade de diálise.⁽³²⁾ O fato de que apenas poucos estudos na literatura definiram recuperação renal segundo esta recomendação contribuiu para uma ampla variedade de prevalências de recuperação renal.⁽³³⁻³⁸⁾ Recuperação parcial, em comparação à recuperação renal total, associa-se com pior sobrevivência em longo prazo e maior incidência de doença renal crônica (DRC).⁽³⁹⁾

Para fins de prognóstico, planejamento de intervenções e decisões com relação ao momento de descontinuação da

TSR, a capacidade de distinguir pacientes que provavelmente não conseguirão recuperar a função renal daqueles que provavelmente a recuperarão espontaneamente é de importância fundamental.

Marcadores clássicos de recuperação de lesão renal aguda

Idade

Pacientes mais velhos têm tendência a desenvolver LRA e a ter desfechos menos favoráveis.⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ É necessário salientar que a maior parte da nossa compreensão a respeito das respostas reparadoras do rim resultam de estudos realizados em animais jovens, e tais mecanismos, em geral, não são tão eficientes em animais mais idosos.⁽³⁸⁾ Em um estudo de seguimento por longo prazo de 84 pacientes após LRA, Macedo et al. identificaram a idade como um fator independente associado com não recuperação da função renal.⁽⁴⁴⁾ Igualmente, Srisawat et al. descreveram relações entre idade mais avançada e ausência de recuperação renal em 181 pacientes com LRA e pneumonia comunitária⁽⁴⁵⁾ e em 76 pacientes críticos em uso de TSR.⁽⁴⁶⁾ Entretanto, em um estudo de 226 pacientes críticos com LRA e necessidade de TSR, Schiff não encontrou qualquer associação entre idade e recuperação renal.⁽⁴⁷⁾ Semelhantemente, no estudo de Moon, de 66 pacientes que desenvolveram LRA, não se observaram diferenças entre os grupos recuperação e não recuperação com relação à idade,⁽⁴⁸⁾ e no estudo de Alsultan de 86 pacientes, que sobreviveram para chegar aos hospital após LRA e necessitaram de diálise, a média de idade dos pacientes que puderam deixar a diálise não foi diferente da observada nos pacientes que permaneciam em diálise quando da alta hospitalar.⁽⁴⁹⁾

Doença renal crônica

O comprometimento da recuperação de lesão renal pode também ser uma consequência de nefropatia preexistente. Embora apenas dois estudos sugiram que pacientes com DRC estabelecida se recuperam de forma menos bem-sucedida de LRA,^(50,51) a justificativa para a associação é sólida e bem estabelecida.^(41,52)

Débito urinário

Os investigadores do estudo B.E.S.T. (*Beginning and Ending Supportive Care for the Kidney*) relataram que o débito urinário nas 24 horas prévias à cessação da TSR tem um bom poder discriminativo para prever a necessidade de mais TSR.⁽⁵³⁾ Semelhantemente, Wu et al. identifica-

ram que o débito urinário foi um dos mais importantes preditores de retorno precoce à diálise em pacientes após desmame de TSR agudamente no período pós-operatório.⁽⁵⁴⁾ Recentemente, em 222 pacientes tratados com TSR contínua, o débito urinário durante as primeiras 8 horas após a cessação de TSR contínua exerceu influência independente sobre o desfecho da função renal.⁽⁵⁵⁾ Há dados conflitantes de uma pós-análise dos dados do VA/NIH (*Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network*), que revelou que o débito urinário, independentemente de ser colhido nos dias 1, 7 e 14 a partir do início da TSR, não melhorou a capacidade de prever a recuperação renal.⁽⁴⁶⁾

Acúmulo de fluidos

Pacientes com balanços de acúmulo de fluidos mais altos durante a TSR apresentaram menos recuperação da função renal em uma subanálise do estudo RENAL (*Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy*), que comparou doses de TSR.⁽⁵⁵⁾ Por outro lado, Silversides et al.⁽⁵⁶⁾ não encontraram um relacionamento entre o balanço de fluidos durante a TSR e a recuperação da função. Entretanto, este estudo só avaliou o balanço de fluidos durante os primeiros 7 dias após o início da TSR, e não durante todo o período da aplicação da TSR. Recentemente, nosso grupo foi o primeiro a discutir este tópico como desfecho primário e, em nossa população, um excessivo acúmulo de fluidos durante a TSR se associou com não recuperação da função renal em pacientes com LRA que necessitaram de TSR.⁽⁵⁷⁾

Escore de severidade

A severidade da doença pode ajudar a prever a recuperação renal de LRA;^(25,57-62) entretanto, diferentes estudos utilizaram diferentes escores de severidade. Mais ainda, muitos autores relataram ausência de associação entre a severidade da doença e a recuperação renal.^(48,49,63,64)

Tipo e ocasião da terapia de substituição renal

Recentemente, em um grande estudo retrospectivo de coorte,⁽⁶⁵⁾ que envolveu pacientes críticos com LRA e necessidade de suporte renal, Wald et al. identificaram que o início do suporte renal com uso de TSR contínua (TSRC) se associou com menor probabilidade de diálise crônica do que com o uso de suporte intermitente. Coerentemente com estes achados, Sun et al.⁽⁶²⁾ documentaram que o uso de hemofiltração venovenosa contínua foi um preditor independente de recuperação renal em comparação a hemofiltração diária estendida em LRA séptica. Acrescente-se

que uma metanálise de 50 estudos de dependência de diálise após TSR para LRA revelou que um suporte renal inicial com técnica contínua se associou com menor probabilidade de dependência de diálise do que o suporte renal intermitente, entre sobreviventes de LRA.⁽⁶⁶⁾

Como a hipotensão⁽⁴⁸⁾ e a sobrecarga de volume⁽⁶⁷⁾ são fatores documentadamente associados com não recuperação da função renal após LRA, a TSRC pode ser a modalidade de escolha para pacientes críticos com LRA, pois proporciona maior estabilidade hemodinâmica e, portanto, evita mais insulto isquêmico. Porém, diversos estudos relataram diferentes resultados,⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ o que sugere que ainda não sabemos se a TSRC é melhor do que o suporte intermitente em termos de recuperação renal. Mais ainda, uma revisão sistemática e uma metanálise conduzidas por Karvellas et al. sugeriram que o início precoce de TSR pode ter influência benéfica sobre a independência de diálise.⁽⁷¹⁾ Dados preliminares sugerem que anticoagulação com citrato pode se associar com melhor recuperação da LRA, o que é fundamentalmente devido à redução do estresse oxidativo induzido por membrana e ativação de leucócitos.⁽⁷²⁾

Etiologia da lesão renal aguda

Alguns autores defendem que a etiologia primária da LRA, definida como pré-renal, renal ou pós-renal, pode influenciar nas chances de recuperação renal,^(73,74) porém os resultados publicados são inconsistentes.^(44,48)

Severidade da lesão renal aguda (RIFLE e ureia plasmática)

Igualmente, a associação da severidade da LRA (isto é, score RIFLE mais alto ou níveis mais elevados de creatinina plasmática) com má recuperação renal não foi observada de forma uniforme entre os diversos estudos.^(44,45,48,73,75-77)

Além disto, diversas variáveis clínicas, como hipertensão arterial prévia, instabilidade cardiovascular,⁽⁷⁸⁾ baixa pressão arterial mediana,⁽⁵⁸⁾ baixa pressão diastólica,⁽⁴⁸⁾ baixa pressão venosa central,⁽⁵⁸⁾ sobrecarga de fluidos,⁽⁷⁹⁾ diabetes, FeNa mais alta, hipomagnesemia, pico de creatinina,⁽⁷⁵⁾ ou mesmo a duração da permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e número de ciclos de TSR⁽⁵⁸⁾ foram propostos como preditores de não recuperação renal. Entretanto, ou estas associações foram descritas em estudos simples e com baixo poder estatístico, ou não foram observadas de maneira uniforme entre os estudos.

Embora existam algumas ferramentas clínicas e escores para predizer e estratificar a LRA, nenhum deles parece ser

sólido e coerente, de forma que ainda não se têm marcadores adequados para prever a recuperação de LRA. Recentemente, alguns estudos avaliaram biomarcadores urinários e plasmáticos para esta finalidade.

Biomarcadores de recuperação de lesão renal aguda

Alguns estudos importantes são resumidos na tabela 1. Recentemente Luk et al.⁽⁷⁷⁾ recrutaram 39 pacientes adultos com DRC preexistente que chegaram ao hospital com insuficiência renal aguda sobreposta à crônica em estágios I ou F da classificação RIFLE (excluindo pacientes com anúria) e coletaram, dentro das primeiras 24 horas da admissão, amostras de urina para examinar a presença de lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos (NGAL) e expressões de mRNA de molécula-1 de lesão renal, interleucina (IL) 18, alfa-1-microglobulina (α -1-M), trocador-3 de sódio/hidrogênio, beta-2 microglobulina e N-acetil- β -D-glicosaminidase. Durante o seguimento de 6 meses, 24 pacientes experimentaram recuperação completa (definida pelos autores como concentrações plasmáticas de creatinina que caíram abaixo de 110% do valor basal), 7 tiveram recuperação parcial (definida como níveis de creatinina plasmática que permaneceram acima dos 110% do valor basal e abaixo de 90% do nível de creatinina plasmática na admissão), e 8 tiveram ausência de recuperação (definida como níveis de creatinina plasmática que permaneceram acima de 90% dos valores de creatinina quando da admissão, ou sempre que o paciente se tornasse dependente de diálise). O único marcador que teve uma correlação pobre, porém estatisticamente significativa, com o grau de melhora da insuficiência renal, foi a expressão de α -1-M ($r = 0,387$; $p = 0,026$).

Em uma análise *post hoc* de um estudo prospectivo multicêntrico de pneumonia comunitária,⁽⁸⁰⁾ Srisawat et al. avaliaram os níveis plasmáticos de NGAL (pNGAL) e IL-6 como marcadores para predição de recuperação de LRA.⁽⁴⁵⁾ A recuperação da lesão renal foi definida como o paciente estar vivo e sem necessidade de TSR durante a hospitalização nem ter classificação RIFLE F persistente quando da alta hospitalar. Foram coletadas amostras no primeiro dia da classificação RIFLE F. Dentre os 181 pacientes, 93 (51,4%) tiveram recuperação renal. A concentração mediana de pNGAL foi significativamente mais baixa no grupo com recuperação (165ng/mL; IQR 113 - 266) do que no grupo sem recuperação (371ng/mL IQR 201 - 519), $p < 0,001$. Não houve diferença em termos dos níveis plasmáticos de IL-6 entre os grupos com e sem recuperação. Houve também uma correlação pobre entre pNGAL e IL-6 (coeficiente de correlação = 0,31). Entre

Tabela 1 - Estudos em seres humanos a respeito de biomarcadores de recuperação renal após lesão renal aguda

Estudo	Número e tipo de pacientes	Biomarcador	Momento da avaliação dos biomarcadores	Momento e definição da recuperação de LRA	Resultados	
					Conclusões	Estatística
Srisawat et al. ⁽⁴⁵⁾	181 pacientes com pneumonia comunitária e LRA RIFLE F	Plasma: NGAL e IL-6	Primeiro dia da classificação RIFLE F	Vivo e sem necessidade de TSR durante a hospitalização nem com classificação RIFLE F persistente na alta hospitalar	pNGAL predisse a incapacidade de recuperar a função renal Um nível de pNGAL de 257 ng/mL predisse incapacidade de recuperação	ASC de 0,71 (IC95% 0,61 - 0,81) Sensibilidade: 68%; especificidade: 75%, com valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 70%.
Srisawat et al. ⁽⁴⁶⁾	76 pacientes críticos que desenvolveram LRA e necessitaram de TSR	Urina: NGAL, HGF, cistatina C, IL-18, NGAL/metaloproteinase de matriz 9 e creatinina	Dias 1, 7 e 14 desde o início da TSR	Sobrevivência e independência de diálise aos 60 dias	uHGF no dia 14 prediz recuperação da LRA A queda de uHGF nos 14 dias prediz recuperação da LRA uNGAL no dia 14 prediz recuperação da LRA A queda de uNGAL nos 14 dias prediz recuperação da LRA	ASC de 0,74 (IC95% 0,53 - 0,94) ASC de 0,74 (IC95% 0,60 - 0,89) ASC de 0,66 (IC95% 0,44 - 0,88) ASC de 0,7 (IC95% 0,55 - 0,84)
Moon et al. ⁽⁴⁸⁾	66 pacientes com LRA	Urina: NGAL e cistatina C	A cada 2 dias por 8 dias após diagnóstico de LRA	Diminuição da creatinina plasmática em 50% ou mais em relação ao nível pico	uNGAL no dia zero foi um preditor útil de recuperação renal Um nível de uNGAL de 348,2 ng/mL prediz recuperação da LRA uNGAL foi um marcador precoce de recuperação renal, em comparação com a creatinina plasmática	ASC de 0,78, IC95% 0,65 - 0,9, p < 0,01 Sensibilidade: 0,84; especificidade: 0,687; ASC para prever recuperação da LRA com uso do uNGAL nos dias 2, 4, 6 e 8 foram respectivamente de 0,813, 0,854, 0,884, e 0,969
Luk et al. ⁽⁷⁷⁾	39 pacientes com DRC preexistente e LRA RIFLE I ou F	Urina: NGAL, expressão de mRNA da molécula de lesão renal 1, IL-18, α -1-M, trocador sódio/hidrogênio 3, beta-2 microglobulina e N-acetil- β -D-glicosaminidase	Primeiras 24 horas da admissão ao hospital	Avaliação aos 6 meses Recuperação completa: queda da creatinina abaixo de 110% do basal Recuperação parcial: permanência da creatinina acima de 110% do basal e abaixo de 90% da creatinina na admissão Sem recuperação: permanência da creatinina acima de 90% da creatinina na admissão ou a qualquer momento em que o paciente se tornou dependente de diálise	A expressão urinária de α -1-M teve uma correlação modesta, porém estatisticamente significante com o grau de melhora da insuficiência renal	r = 0,387, p = 0,026
Aregger et al. ⁽⁸²⁾	12 pacientes críticos	Urina: α -1-M, α -1 antitripsina, apolipoproteína D, calreticulina, cathepsina D, CD59, IGFBP-7 e NGAL	Primeiro dia da LRA	Recuperação precoce da LRA: menos de 7 dias; recuperação tardia da LRA: mais de 7 dias	uIGFBP-7 e uNGAL predisseram melhor a recuperação renal; uIGFBP-7 foi um preditor mais preciso do desfecho renal do que uNGAL	uIGFBP-7 ASC de 0,74; uNGAL AUC: 0,70
Meersch et al. ⁽⁸⁴⁾	26 pacientes com LRA após cirurgia cardíaca com <i>bypass</i> cardiopulmonar	Urina: TIMP-2*IGFBP7	Pré-operatório, 4 horas, 12 horas e 24 horas após sair do <i>bypass</i> cardiopulmonar	Valor da creatinina plasmática na alta hospitalar superior ou inferior à observada no basal	Declínio do produto uTIMP-2*IGFBP7 entre 4 e 24 horas após a cirurgia serviu como um marcador preciso de recuperação renal Declínio do NGAL na urina entre 4 e 24 horas após a cirurgia não serviu como marcador preciso de recuperação renal.	ASC de 0,79 (IC95%: 0,65 - 0,92) AUC de 0,48 (IC95%: 0,31 - 0,64)

LRA - lesão renal aguda; RIFLE - *Risk Injury Failure Loss End-Stage Renal Disease*; NGAL - lipocalina associada com gelatinase de neutrófilos; IL- interleucina; pNGAL- níveis plasmáticos de NGAL; ASC - área sob a curva; IC95% - intervalo de confiança de 95%; HGF - fator de crescimento de hepatócito; TSR - terapia de substituição renal; uHGF - nível urinário de fator de crescimento de hepatócito; uNGAL - níveis urinários de NGAL; DRC - doença renal crônica; α -1-M - alpha-1-microglobulina; IGFBP-7 - proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina; TIMP-2 - inibidor de metaloproteinase 2.

os sobreviventes (n = 138), pNGAL predisse a ausência de recuperação da função renal com uma área sob a curva (ASC) de 0,71 (intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,61 - 0,81); um nível de pNGAL de 257ng/mL predisse a não recuperação com uma sensibilidade de 68% e especificidade de 75%, com valores preditivos positivo e negativo, respectivamente, de 73% e 70%.

Moon et al. mediram os níveis urinários de NGAL (uNGAL) e de cistatina C a cada 2 dias, por 8 dias, em 66 pacientes com LRA.⁽⁴⁸⁾ Definiu-se LRA como um aumento de 50% ou mais nos níveis da creatinina plasmática em relação ao basal. Definiu-se recuperação da LRA como diminuição de 50% ou mais nos níveis de creatinina plasmática em relação ao nível pico. O parâmetro primário do estudo foi recuperação da LRA. No dia zero, não houve diferenças em termos de creatinina plasmática, ureia sanguínea ou cistatina C urinária entre os pacientes com LRA nos grupos com recuperação (n = 33) e sem recuperação (n = 33). No entanto, houve diferença significativa em termos de uNGAL entre os dois grupos a partir do dia zero (297,2 *versus* 407,6ng/mL; p = 0,025) e durante o período do estudo até o dia 8 (123,7 *versus* 434,3; p < 0,001). Os níveis de NGAL urinário no dia zero se mostraram um útil preditor de recuperação renal (ASC = 0,78; IC95% 0,65 - 0,9; p < 0,01), e para um valor de corte de 348,2ng/mL, a sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, de 0,84 e 0,687. As ASCs para predição de recuperação da LRA com uso dos níveis de uNGAL nos dias 2, 4, 6 e 8 foram, respectivamente, de 0,813, 0,854, 0,884, e 0,969. O nível urinário de NGAL foi um melhor marcador precoce de recuperação de LRA, quando comparado com a creatinina plasmática.

O estudo BioMarK (*Biological Markers of Recovery for the Kidney*)⁽⁴⁶⁾ foi desenvolvido como um estudo acessório ao ATN.⁽⁸¹⁾ Coletaram-se amostras de urina nos dias 1, 7 e 14 de 76 pacientes que desenvolveram LRA e necessitaram de TSR, para explorar se os níveis de uNGAL, fator urinário de crescimento de hepatócitos (uHGF), cistatina C urinária (uCystatin C), níveis urinários de IL-18 (uIL-18), uNGAL/proteína-9 de matriz de metaloproteínase e níveis urinários de creatinina podem prever a recuperação renal. Definiu-se recuperação da função renal como sobrevivência e independência de diálise aos 60 dias. Exatamente metade dos pacientes (n = 38) tiveram recuperação da função renal, e 26 destes pacientes experimentaram recuperação completa. Os pacientes que se recuperaram tinham níveis mais altos de uCystatin C no dia 1 e níveis mais baixos de uHGF nos dias 7 e 14. Para prever recuperação, a

ASC para uHGF no dia 14 e para queda de uHGF nos primeiros 14 dias foram de 0,74 (IC95% 0,53 - 0,94) e 0,74 (IC95% 0,60 - 0,89), respectivamente. As ASCs para uNGAL no dia 14 e para queda de uNGAL nos primeiros 14 dias foram de 0,66 (IC95% 0,44 - 0,88) e 0,7 (IC95% 0,55 - 0,84), respectivamente.

Uma recente abordagem proteômica identificou biomarcadores urinários que poderiam prever recuperação da LRA pela comparação de 12 pacientes críticos com recuperação precoce da LRA (menos de 7 dias) com 12 pacientes com recuperação tardia (mais de 7 dias), ou sem recuperação.⁽⁸²⁾ Dentre os oito biomarcadores urinários candidatos no estudo (ou seja, α -1-M, α -1 antitripsina, apolipoproteína D, calreticulina, catepsina D, CD59, proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina - IGFBP-7 e NGAL), apenas os níveis urinários de IGFBP-7 (uIGFBP-7) e uNGAL predisseram de forma adequada a recuperação renal (ASC uIGFBP-7: 0,74; uNGAL: 0,70) e se associaram com a duração da LRA. A IGFBP-7 foi um preditor mais preciso do desfecho renal do que uNGAL. Estes resultados dão suporte ao estudo de Sapphire.⁽⁸³⁾ Neste grande (n = 728) estudo multicêntrico de parada do ciclo celular, uIGFBP-7 e o inibidor de metaloproteínase 2 (TIMP-2) foram marcadores de LRA moderada a grave (KDIGO estágio 2 - 3) dentro de 12 horas da coleta da amostra e, além disto, valores altos da multiplicação dos dois marcadores (IGFBP urinário *versus* TIMP-2) duplicaram o risco de eventos renais adversos importantes, que foram definidos pelos autores como óbito, uso de TSR ou persistência da disfunção renal. Estes achados sugerem que há um papel para esta combinação de biomarcadores como preditores de recuperação.

Mais ainda, em 50 pacientes em risco de LRA e submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar, Meersch et al.⁽⁸⁴⁾ investigaram se o produto TIMP-2 *versus* IGFBP7 poderia prever a recuperação renal de LRA, definida como valores de creatinina plasmática quando da alta hospitalar igual ou inferior ao nível basal. Foram coletadas amostras urinárias no pré-operatório, no dia da cirurgia e após 4, 12 e 24 horas da saída do *bypass* cardiopulmonar. Dentre os 50 pacientes, 26 desenvolveram LRA conforme definido pelos critérios KDIGO. O produto TIMP-2 *versus* IGFBP7 serviu como marcador sensível e específico de LRA precocemente após a cirurgia cardíaca, e o declínio entre 4 e 24 horas após a cirurgia serviu como um marcador preciso de recuperação renal, com ASC de 0,79 (IC95%: 0,65 - 0,92). A ASC para a diferença entre os dois valores de uNGAL foi de 0,48 (IC95%: 0,31 - 0,64).

COMENTÁRIOS

A pesquisa sobre a LRA progrediu substancialmente desde que se formularam as definições de consenso sobre LRA e sua severidade. No entanto, não se criou qualquer definição de recuperação da LRA, e as importantes diferenças entre os estudos com relação a este conceito tornam extremamente difíceis as pesquisas sobre epidemiologia, prognóstico e intervenções na fase de recuperação da LRA. A identificação de pacientes em risco elevado de não conseguir se recuperar traz implicações importantes para seu tratamento imediato e, em longo prazo, ou seja, evitar/minimizar o uso de nefrotóxicos ou encaminhamento precoce para um nefrologista. Mais ainda, alguns avanços recentes com relação a melhoradores da recuperação, como formoterol,⁽⁸⁵⁾ atrasentana⁽⁸⁶⁾ ou células-tronco mesenquimais⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ enfatizam a necessidade de identificar *quem* (provavelmente pacientes com potencial de recuperação) pode se beneficiar destes tratamentos e *quando* (provavelmente logo que se espere a recuperação renal) estes pacientes devem ser submetidos ao tratamento.

Embora idade, DRC, escores de severidade sistêmica, severidade da LRA, débito urinário e suporte renal contínuo precoce com anticoagulação por meio de citrato tenham sido associados a uma maior chance de recuperação da função renal, os resultados não são coerentes entre os diferentes estudos, e a influência de seu uso na prática clínica é quase irrelevante.

Novos biomarcadores apresentaram possíveis papéis no diagnóstico precoce e preciso de uma recuperação da LRA. Na verdade, os níveis urinários de HGF, IGFBP-7, TIMP-2 e NGAL podem melhorar nossa capacidade de prever as tendências e o momento da recuperação e, desta forma, prever a retirada do suporte renal. Entretanto, os estudos e o número de casos são poucos, o que torna necessário que se obtenham mais estudos com poder estatístico adequado. Mais ainda, uma compreensão fisiológica mais abrangente da transição de LRA para DRC será útil na busca de qual marcador pode ser mais específico em termos de recuperação, para poder ser testado com relação a esta finalidade.

ABSTRACT

Novel biomarkers can be suitable for early acute kidney injury diagnosis and the prediction of the need for dialysis. It remains unclear whether such biomarkers may also play a role in the prediction of recovery after established acute kidney injury or in aiding the decision of when to stop renal support therapy. PubMed, Web of Science and Google Scholar were searched for studies that reported on the epidemiology of renal recovery after acute kidney injury, the risk factors of recovery versus non-recovery after acute kidney injury, and potential biomarkers of acute kidney injury recovery. The reference lists of these articles and relevant review articles were also reviewed.

Final references were selected for inclusion in the review based on their relevance. New biomarkers exhibited a potential role in the early diagnosis of acute kidney injury recovery. Urine HGF, IGFBP-7, TIMP-2 and NGAL may improve our ability to predict the odds and timing of recovery and eventually renal support withdrawal. Acute kidney injury recovery requires more study, and its definition needs to be standardized to allow for better and more powerful research on biomarkers because some of them show potential for the prediction of acute kidney injury recovery.

Keywords: Acute kidney injury; Renal insufficiency; Renal replacement therapy; Critical care; Intensive care; Biomarkers

REFERÊNCIAS

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-21.
2. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):37-42.
3. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1143-50.
4. Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol.* 2011;12:43.
5. Price PM, Safirstein RL, Megyesi J. The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(6):604-13.
6. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron.* 2006;90(2):133-8.
7. Day YJ, Huang L, Ye H, Li L, Linden J, Okusa MD. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: the role of CD4+ T cells and IFN-gamma. *J Immunol.* 2006;176(5):3108-14.
8. Del Rio M, Imam A, DeLeon M, Gomez G, Mishra J, Ma Q, et al. The death domain of kidney ankyrin interacts with Fas and promotes Fas-mediated cell death in renal epithelia. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):41-51.
9. Joannidis M, Drumi W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ; Critical Care Nephrology Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):392-411. Erratum in *Intensive Care Med.* 2010;36(4):727.

10. Eachempati SR, Wang JC, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Acute renal failure in critically ill surgical patients: persistent lethality despite new modes of renal replacement therapy. *J Trauma*. 2007;63(5):987-93.
11. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503-20.
12. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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;54(6):1012-24.
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
14. 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.
15. Cruz DN, Ronco R. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care*. 2007;11(4):149.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1):1-138.
17. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102-8.
18. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010;4(2):265-80.
19. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(2):127-32.
20. Gaião S, Cruz DN. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3812-4.
21. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:361078.
22. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):322-33.
23. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Renovasc Dis*. 2010;3:129-40.
24. Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(6):481-90.
25. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8.
26. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303-53.
27. Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the posts ischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest*. 1994;93(5): 2175-88.
28. Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J Infect*. 2009;58(6):459-64.
29. Stromski ME, Cooper K, Thulin G, Gaudio KM, Siegel NJ, Shulman RG. Chemical and functional correlates of posts ischemic renal ATP levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(16):6142-5.
30. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Steven Potter S. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab*. 2003;80(4):365-76.
31. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2408-16.
32. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005;21(2):223-37.
33. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):297-307.
34. Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(6):660-5.
35. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9 Suppl 4:179-82.
36. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.
37. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1563-70.
38. Tolwani A, Paganini E, Joannidis M, Zamperetti N, Verbine A, Vidyasagar V, et al. Treatment of patients with cardiac surgery associated-acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31(2):190-6.
39. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):194-202.
40. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
41. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):223-8.
42. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(6):F1265-72.
43. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):262-71.
44. Macedo E, Zanetta DM, Abdulkader RC. Long-term follow-up of patients after acute kidney injury: patterns of renal functional recovery. *PLoS One*. 2012;7(5):e36388.
45. Srisawat N, Murugan R, Lee M, Kong L, Carter M, Angus DC, Kellum JA; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study Investigators. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int*. 2011;80(5):545-52.
46. Srisawat N, Wen X, Lee M, Kong L, Elder M, Carter M, et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1815-23.
47. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1248-52.
48. Moon SJ, Park HB, Yoon SY, Lee SC. Urinary biomarkers for early detection of recovery in patients with acute kidney injury. *J Korean Med Sci*. 2013;28(8):1181-6.
49. Alsultan M. The renal recovery of critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(6):1175-9.
50. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74(2):243-8.
51. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6.
52. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1630-7.
53. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2576-82.

54. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YW, Lin YF, Shiao CC, Chen YM, Chen YS, Tsai PR, Hu FC, Wang JY, Lin YH, Wu KD; National Taiwan University Surgical ICU Acute Renal Failure Study Group (NSARF). Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):101-8.
55. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1753-60.
56. Silversides JA, Pinto R, Kuint R, Wald R, Hladunewich MA, Lapinsky SE, et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):624.
57. Gaião SM, Gomes AA, Paiva JA. Prognostic factors for mortality and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):70-7.
58. Heise D, Gries D, Moerer O, Bleckmann A, Quintel M. Predicting restoration of kidney function during CRRT-free intervals. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:6.
59. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1350-7.
60. Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, Arnouts P, Billiow JM, Couttenye M, et al. Re-evaluation and modification of the Stuijvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2282-8.
61. Kawarazaki H, Uchino S, Tokuhira N, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, Toki N, Takeda K, Yasuda H, Izawa J, Uji M, Nagata I; JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodial Int.* 2013;17(4):624-32.
62. Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X, Yang J. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(2):R70.
63. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60(3):1154-63.
64. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Doig GS, Oudemans van Straaten H, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1961-7.
65. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(4):868-77.
66. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):987-97.
67. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27(3):956-61.
68. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, Murugan R, Pike F, Palevsky PM, et al. Modality of RRT and recovery of kidney function after AKI in patients surviving to hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):30-8.
69. Schefold JC, von Haehling S, Pischowski R, Bender T, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(1):R11.
70. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Klein D, et al. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2015;16:127.
71. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(1):R72.
72. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37(2):545-52.
73. Yang F, Zhang L, Wu H, Zou H, Du Y. Clinical analysis of cause, treatment and prognosis in acute kidney injury patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e85214.
74. Cruz MG, Dantas JG, Levi TM, Rocha MS, Souza SP, Boa-Sorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(4):384-91.
75. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1361-9.
76. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010;78(8):803-9.
77. Luk CC, Chow KM, Kwok JS, Kwan BC, Chan MH, Lai KB, et al. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure. *Dis Markers.* 2013;34(3):179-85.
78. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):1000-7.
79. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):956-61.
80. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, Angus DC, Kellum JA; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int.* 2010;77(6):527-35.
81. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359(1):7-20.
82. Aregger F, Uehlinger DE, Witowski J, Brunisholz RA, Hunziker P, Frey FJ, et al. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney Int.* 2014;85(4):909-19.
83. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R25.
84. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(3):e93460.
85. Jesinkey SR, Funk JA, Stallons LJ, Wills LP, Megyesi JK, Beeson CC, et al. Formoterol restores mitochondrial and renal function after ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1157-62.
86. Zager RA, Johnson AC, Andress D, Becker K. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2013;84(4):703-12.
87. Bruno S, Grange C, Deregius MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1053-67.
88. Bruno S, Grange C, Collino F, Deregius MC, Cantaluppi V, Biancone L, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(3):e33115.
89. Collino F, Bruno S, Incarnato D, Dettori D, Neri F, Provero P, et al. AKI Recovery Induced by Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Carrying MicroRNAs. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2349-60.