

Artigo comentado AMIB

Comitê de Nefrointensivismo

Nilzete Liberato Bresolin

Pediatra Especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva.

Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC

Universidade Federal de Santa Catarina - Professora de Nefrologia Pediátrica

The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. Rewa OG¹, Bagshaw SM, Wang X, Wald R⁴, Smith O⁵, Shapiro J⁴, McMahon B⁶, Liu KD⁷, Trevino SA⁸, Chawla LS, Koyner JL. J Crit Care 2019; 52:109-114. . doi: 10.1016/j.jcrc.2019.04.011. Epub 2019 Apr 9.

Contextualização

A LRA é ocorrência frequente em pacientes criticamente enfermos e apresenta associação significativa com morbi/mortalidade. Estudos recentes têm demonstrado que, quanto maior a duração da LRA maior a taxa de mortalidade, independente do estágio da mesma. Até o momento não há testes validados que permitam prever a progressão da LRA. Os marcadores convencionais da função renal, isto é, creatinina e débito urinário (DU) apresentam diversas limitações e não permitem prever a evolução da LRA. Embora tenhamos alguns novos e “promissores” biomarcadores de LRA os resultados, até o momento, são inconsistentes no que se refere à predição de evolução da LRA. Neste contexto, dados recentes da literatura têm demonstrado que o teste de estresse ao furosemide (TEF) pode prever a piora evolutiva da LRA e, também, a necessidade de terapia de substituição renal.

Desenho do Estudo

Estudo multicêntrico observacional prospectivo (5 UTI de centros acadêmicos nos EUA e Canadá) que incluiu 92 pacientes criticamente enfermos em estágio I ou II de LRA definida pelo critério de AKIN. Realizou-se o TEF com administração em bolus de 1mg/Kg nos pacientes que não estavam em uso de furosemide e 1.5mg/Kg nos pacientes em uso prévio de furosemide (em um período de 7 dias). Monitorou-se o débito urinário e a capacidade preditiva do débito urinário em relação à piora da LRA.

Resultados do Estudo

Vinte e três pacientes progrediram para estágio III de LRA e tiveram débito DU durante as primeiras 2 horas após TEF significativamente menor ($p < 0.0001$) em relação aos demais pacientes com medida da área sob a curva (AuROC) de 0.87. O ponto de corte

foi DU < 200mls em 2horas, com sensibilidade de 73.9% e especificidade de 90%. Dentre os que progrediram 10 (44%) receberam terapia de substituição renal (TSR) e 7 (30%) morreram. Dos 23 pacientes que progrediram para o estágio III de LRA, 20 (87%) atenderam aos critérios conforme variação da creatinina sérica e 3 (13%) atenderam aos critérios conforme o início da TSR; nenhum paciente foi classificado levando em consideração apenas o DU. Em relação à TSR apenas 43,4% dos pacientes que responderam ao TEF com baixa produção de urina necessitaram de TSR, porém, no estudo não havia critérios definidos para determinar o início da TRS e, além disso, o início da TSR não estava definido como um *endpoint* primário. Os autores sugerem que estudos adicionais são necessários para determinar as características operacionais ideais do FST para prever a necessidade de TRS.

Contextualização nos conhecimentos atuais

Os novos critérios de diagnóstico e classificação da LRA (RIFLE, AKIN, KDIGO) têm permitido normatizar o diagnóstico da LRA e, desta forma, facilitado a análise de estudos no que se refere a tratamento e evolução em diferentes serviços ao redor do mundo. A associação da LRA com o prognóstico é inequívoca e a duração da LRA, também, tem se apresentado como fator prognóstico. Sood e cols demonstraram em estudo colaborativo com 5000 pacientes de 28 serviços Canadá, USA e A Saudita, que a duração da LRA maior que 24 horas se associou com pior prognóstico. E, Metha e cols, em metanálise recente, também observaram que, independente do estágio de LRA, quanto maior a duração da LRA pior o prognóstico. A busca por testes validados que permitam prever a progressão da LRA se justifica por estimular a instituição de cuidados de prevenção (evitar administração de nefrotoxinas, manutenção da PAM, do balanço hídrico e da hemodinâmica renal) além de instituição precoce da TSR. O TEF também foi avaliado em relação aos BM de dano renal para prever a progressão da LRA. Matsuura e cols analisaram retrospectivamente 95 pacientes com AKIN estágio I e II de LRA, e sua resposta ao TEF e compararam com as características preditivas da NGAL plasmática. O TEF foi melhor preditor de progressão para AKIN estágio III (AUC 0,87, IC 95% 0,73-0,94) e teve melhor desempenho em relação à NGAL plasmática (AUC 0,80, IC 95% 0,67-0,88). Este fato destaca a utilidade clínica do TEF para testar a reserva funcional de néfrons e prever progressão da LRA. Elsaegh e cols em estudo envolvendo 60 pacientes sépticos concluíram que TEF é uma ferramenta promissora para acessar a ocorrência e progressão da LRA. E, além disso, demonstraram superioridade do TEF em relação à cistatina C sérica como BM funcional de LRA. Importante destacar ainda que, diferente do observado no presente estudo, publicações recentes têm demonstrado que além de prever a evolução da LRA para estágios mais avançados, o TEF pode auxiliar na indicação da TSR. Neste contexto

pode –se citar como exemplo Lumlertgul N e cols e Koyner JL e cols. Lumlertgul N e cols analisaram 104 pacientes observaram que dentre os 60 que não responderam ao TEF 78% necessitaram de TSR e, dentre os 44 que responderam ao FST apenas 13% necessitaram de TSR. Koyner JL e cols que compararam TEF e um painel de BM em pacientes com LRA e concluíram que o TEF foi superior ao painel de BM bioquímicos em todos os *end points* (progressão da LRA, necessidade de TSR e mortalidade hospitalar).

Pontos para Análise

- 1) O artigo incluiu apenas pacientes AKIN em estágio I e II de LRA e não avaliou pacientes AKIN estágio III que ainda não haviam evoluído para TSR.
- 2) A necessidade de instituição da TSR não foi incluída como objetivo principal e este pode ser um tema para estudos futuros
- 3) Não foram estudados os novos BM de LRA e sua capacidade de prever evolução da LRA em comparação com o desempenho do TEF
- 3) O estudo não foi duplo cego e isso pode ter influenciado a decisão dos mesmos sobre o início da TRS e ter afetado os resultados.
- 4) O FST também é limitado a pacientes com DU <100 ml / h e, portanto, não pode ser utilizado em LRA não oligúrica.

Artigos de Interesse

1. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(5):R207. doi: 10.1186/cc13015
2. Sood MM, Shafer LA, Ho J, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*. 2014;29:711–717. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.04.003.
3. Metha S, Chauhan K, Patel A et al. The prognostic importance of duration of AKI: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018; 19: 91. . doi: 10.1186/s12882-018-0876-7
4. Elsaegh HK, Naga YS¹, 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;18:86-95
5. Matsuura R, Yohei K, Yoshihisa M, Teruhiko Y, Kohei Y, Rei I *et al*. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care* 2018; 8:8.

6. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD *et al*. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2023–2031
7. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T *et al*; FST Study Group. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care*. 2018; 19;22(1):101. doi: 10.1186/s13054-018-2021-1.