



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

DENIS FABIANO DE SOUZA

**VARIAÇÕES DA LIPOCALINA URINÁRIA ASSOCIADA COM
GELATINASE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS (NGAL_u) NOS
ESTÁGIOS PRECOSES DA INJÚRIA RENAL AGUDA PÓS
CINECORONARIOGRAFIA**

UBERLÂNDIA
2013

DENIS FABIANO DE SOUZA

**VARIAÇÕES DA LIPOCALINA URINÁRIA ASSOCIADA COM
GELATINASE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS (NGAL_u) NOS
ESTÁGIOS PRECOCES DA INJÚRIA RENAL AGUDA PÓS
CINECORONARIOGRAFIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Nefrologia e Hipertensão

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues
Ferreira Filho

UBERLÂNDIA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- S729v
2013 Souza, Denis Fabiano de, 1980-
 Variações da lipocalina urinária associada com gelatinase de
 neutrófilos humanos (NGALu) nos estágios precoces da injúria
 renal aguda pós-cinecoronariografia / Denis Fabiano de Souza.
 -- 2013.
 57 f. : il.
- Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.
1. Ciências médicas - Teses. 2. Urina – Análise - Teses. I. Fer-
 reira Filho, Sebastião Rodrigues . II. Universidade Federal de Uber-
 lândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

DENIS FABIANO DE SOUZA

**VARIAÇÕES DA LIPOCALINA URINÁRIA ASSOCIADA COM
GELATINASE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS (NGAL_u) NOS
ESTÁGIOS PRECOCES DA INJÚRIA RENAL AGUDA PÓS
CINECORONARIOGRAFIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Nefrologia e Hipertensão

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues
Ferreira Filho

Uberlândia, de 2013

Banca Examinadora

Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Messias Antônio de Araújo
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann
Universidade de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sebastião, meu orientador, que acreditou em mim e na realização deste projeto. Agradeço, do fundo do coração, pelo auxílio, pela disponibilidade e, principalmente, pelas oportunidades de aprendizado nos desafios que surgiram durante a pesquisa, por sua sabedoria, paciência e experiência, que me motivaram a vencer esta importante etapa da minha vida.

À Universidade Federal de Uberlândia, que me acolheu e proporcionou meios e estrutura para a execução do projeto.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, com quem tanto aprendi e cuja ajuda foi de grande importância para a execução deste projeto, e às funcionárias Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Garcia Pires Gonçalves, pela presteza e atenção a mim dispensada.

Aos pacientes, que me deram seu consentimento, seu tempo e ainda me receberam em seus lares para cumprirmos uma importante etapa, sem a qual não concluiríamos o processo.

Ao Instituto do Coração de Uberlândia, que durante vários anos tem-me proporcionado a oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Muito obrigado aos diretores, Dr. Roberto Botelho e Dr. Samir Arab e a toda equipe de médicos, enfermeiras e, especialmente, aos técnicos de enfermagem que foram solidários e prestativos durante uma etapa primordial desta pesquisa.

Ao colega de Mestrado Walter Cury, pela troca de experiências e pelo companheirismo durante os momentos mais difíceis. Ao amigo Rafael Vargas, que me auxiliou desde o começo e sempre esteve prestativo em todos os momentos

À minha família, que sempre esteve comigo, apoiou-me e sempre acreditou em mim, em especial, minha mãe Maria Barbosa, a minha esposa Juliana de Souza, que soube entender com paciência os momentos mais difíceis; e aos meus filhos, Sara de Souza, minha querida filha e amiga, e ao Arthur de Souza, que ainda está a caminho. Enfim, agradeço a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para o êxito desta empreitada.

RESUMO

A administração intravascular dos meios de contraste à base de iodo é uma causa comum da injúria renal aguda. Este estudo investigou se mudanças na concentração da Lipocalina Urinária Associada com Gelatinase de Neutrófilos Humanos (NGALu), antes e após angiografia coronariana eletiva, são capazes de prever o desenvolvimento da injúria renal aguda, independentemente de pontos de corte previamente estabelecidos. Foram avaliados 125 pacientes ambulatoriais submetidos a cinecoronariografia eletiva. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos; G₁ (n=103), pacientes com alterações nos valores da creatinina sérica < 0,3 mg/dL e G₂ (n=22), aqueles em que a creatinina sérica se elevou $\geq 0,3$ mg/dL. O endpoint primário dessa pesquisa foi a injúria renal aguda definida pelo acute kidney injury network estágio 1. Foram realizadas dosagens da Lipocalina urinária Associada com Gelatinase de Neutrófilos imediatamente antes, 2 e 4 horas após a cinecoronariografia. Para determinar a sensibilidade e especificidade das variações absolutas e relativas de NGALu utilizamos receiver operating characteristic (ROC). Com base na curva ROC para diferença relativa no NGALu antes e após a angiografia coronariana eletiva, um aumento de 50% no valor do NGALu após o procedimento, foi 60% sensível e 81% específico para detecção da injúria renal aguda. A área sob a curva para diferença relativa 2 horas após a cinecoronariografia foi 0,82. Variações percentuais na concentração de NGALu foram capazes de prever a injúria renal aguda 2 horas após a angiografia coronariana independentemente de pontos de corte estabelecido em valores absolutos.

Palavras-chave: NGALu. IRA. Teste da função renal. Creatinina sérica

Abstract

The intravascular administration of iodine-based contrast media is a common cause of acute kidney injury (AKI). This study investigated whether changes in the urinary concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) before and after coronary angiography they are able to predict the development of AKI independently of previously established absolute cut-off values. A total of 125 outpatients undergoing elective coronary angiography were enrolled and divided into 2 subgroups: G₁ (n = 103), patients with changes in their serum creatinine after coronary angiography of < 0.3 mg/dL, and G₂ (n = 22), patients with changes in their serum creatinine after coronary angiography $\geq$ 0.3 mg/dL. The primary study endpoint was AKI defined as AKI network stages 1. uNGAL was measured before coronary arteriography and 2 and 4 hours afterwards. To determine the sensitivity and specificity for the absolute and relative variations of uNGAL, a receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was performed. Based on the ROC curve for the relative difference in uNGAL before and after coronary angiography, a 50% increase in the uNGAL value over baseline was 60% sensitive and 81% specific for AKI. The area under the curve for relative differences 2 hours after coronary angiography was 0.82. The percentage variations in the concentration of uNGAL detected the early stages of AKI regardless of the absolute cut-off established.

Keywords: uNGAL, AKI, AKIN, serum creatinine

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 Desenho geral do estudo	19
FIGURA 2 Esquema da primeira etapa	20
FIGURA 3 Desenho da segunda etapa	21
FIGURA 4 Desenho da terceira etapa	22
FIGURA 5 Desenho da quarta etapa	23
FIGURA 6 Curva ROC para valores absolutos do NGALu após 2h (NGALu ₂) considerando a alteração na creatinina como padrão ouro	34
FIGURA 7 Curva ROC para diferença absoluta entre NGALu ₂ e NGALu ₁ considerando a alteração na creatinina como padrão ouro	35
FIGURA 8 Curva ROC para diferença absoluta entre NGALu ₃ e NGALu ₁ considerando a alteração na creatinina como padrão ouro	36
FIGURA 9 Curva ROC para diferença relativa (percentual) entre NGALu ₂ e NGALu ₁ considerando a alteração na creatinina como padrão ouro	37
FIGURA 10 Variações da creatinina pré- e pós-cinecoronariografia nos subgrupos G ₁ e G ₂	50
FIGURA 11 Comparação dos valores de NGALu segundo alterações na creatinina sérica (n=125)	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos cinecoronariografia grupo G_0 (n=125)	29
TABELA 2- Características clínicas e laboratoriais dos subgrupos G_1 e G_2	30
TABELA 3- Classes de medicações utilizadas nos subgrupos G_1 e G_2	31
TABELA 4- Valores de Creatinina sérica (mg/dl) pré- e pós-cinecoronariografia	31
TABELA 5- Valores de NGAL urinário (ng/ml) pré- e pós-cinecoronariografia.....	32
TABELA 6 Área sob a curva para valores absolutos e relativos do NGALu considerando a alteração na creatinina como padrão ouro.....	37
TABELA 7 Comparação dos valores de NGALu segundo alterações na creatinina (n=125).....	51
TABELA 8 Possíveis pontos de corte para diferença absoluta entre NGALu ₂ e NGALu ₁ , com suas respectivas sensibilidade e especificidade	53
TABELA 9 Possíveis pontos de corte para diferença relativa (%) entre NGAL2 e NGAL1, com suas respectivas sensibilidade e especificidade.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DM	Diabetes Mellitus
EAS	Elementos Anormais e Sedimentares - exame de rotina da urina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ICT	Instituto do Coração do Triângulo
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
h	Horas
IRA	Injúria renal aguda
KG	Quilograma
m	Metros
MDRD	<i>Modification of Diet and Renal Disease</i>
ml/min	Mililitros por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
ng/ml	nanograma por mililitro
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> – Lipocalina Urinária Associada com Gelatinase de Neutrófilos Humanos
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média;
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PP	Pressão de pulso
RLU	<i>Relative Light Units</i>
rpm	Rotações por minuto
SSVV	Sinais vitais
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
eTFG	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
Objetivo	17
1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
1.1 Seleção dos pacientes.....	18
1.1.1 Critérios de inclusão.....	18
1.1.2 Critérios de exclusão	18
1.2 Protocolo do estudo	19
1.2.1 Primeira Etapa	19
Coleta de dados clínicos e antropométricos	19
Realização do cateterismo cardíaco.....	21
1.2.3 Terceira etapa	22
1.2.4 Quarta etapa	23
1.3 Métodos	24
1.3.1 Dados clínicos e antropométricos	24
1.3.2 Dados laboratoriais.....	24
Creatinina	24
1.3.4 Prevalência, sensibilidade, especificidade	25
1.3.5 <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> – Lipocalina Associada à Neutrofilo-gelatinase (NGAL).....	25
1.4 Riscos e benefícios.....	26
1.4.1 Interrupção	26
1.5 Análises estatísticas	27
2. RESULTADOS	29
2.2 Características clínicas, laboratoriais e medicações em uso nos subgrupos G ₁ e G ₂	30
2.3 Parâmetros de função renal nos subgrupos G ₁ e G ₂	31
2.4 NGAL urinária pré e pós cinecoronarioangiografia	32
2.5 Associação entre NGAL e as outras variáveis estudadas	32
2.6 Comparação entre os valores de NGALu nos subgrupos G ₁ e G ₂	33
Medida	37
3. DISCUSSÃO	39
4.CONCLUSÃO.....	40

REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	49
Anexo 1 Questionário	49
TABELA 8 Possíveis pontos de corte para diferença absoluta entre NGALu ₂ e NGALu ₁ , com suas respectivas sensibilidade e especificidade	53
Anexo 3 Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)	58
ANEXO 4 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU	60

INTRODUÇÃO

Os recentes avanços tecnológicos observados nos procedimentos de radiodiagnóstico e nas intervenções percutâneas, somados ao aumento da expectativa de vida, fizeram com que o número de indivíduos submetidos a exames que utilizam meios de contraste iodado aumentasse de modo significativo nas últimas décadas. A administração dos meios de contraste à base de iodo continua a ser uma das principais causas de lesão renal aguda de origem iatrogênica, resultando em hospitalizações prolongadas (MCCULLOUGH, 2008; XUE *et al.*, 2006; BRIVET *et al.*, 1996; KAUFMAN *et al.*, 1991; LIAÑO *et al.*, 1996; FISHER *et al.*, 2005); BERG, 2000; SOLOMON, 1998).

A patogênese da injúria renal aguda não é completamente entendida e, entre os mecanismos propostos, estão incluídos: toxicidade direta do contraste, o estresse oxidativo, a isquemia e obstruções tubulares. O aumento das pressões intratubular e perivascular consequentes à diurese osmótica, a liberação de substâncias vasoconstrictoras, como a adenosina e endotelina, as reduções do óxido nítrico e de prostaglandinas, promovem hipóxia e injúria das células tubulares. Entre os principais fatores de risco para injúria renal aguda já identificados, estão os pacientes idosos, a presença de diabetes mellitus, o uso de anti-inflamatórios, estados hipovolêmicos e a quantidade de contraste utilizada (PUCELIKOVA *et al.*, 2008; FISHER *et al.*, 2005).

A injúria renal aguda (IRA) é uma doença complexa com várias definições. Kellum *et al.* (2002) em revisão realizada, encontraram mais de 30 classificações distintas para o diagnóstico da IRA e concluíram que não havia padronização para o diagnóstico da disfunção renal aguda. BELLOMO *et al.* (2004) estabeleceram critérios uniformes, específicos e mais sensíveis do que as inúmeras definições até então utilizadas, estratificadas em estágios como risco, injúria, insuficiência, perda de função e estágio final (RIFLE), baseada nas variações da creatinina sérica e no débito urinário.

No intuito de simplificar o RIFLE, um grupo de especialistas multidisciplinares reuniu-se em Amsterdam, em setembro de 2005, formando o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) que propôs novos critérios para a classificação da IRA, publicado por Mehta *et al.* (2007). A injúria renal aguda foi definida em três estágios evolutivos assim classificados: estágio 1, em que a creatinina sérica aumenta 1,5 vezes os seus valores basais ou aumento $\geq 0,3$ mg/dl ou o débito urinário < 0.5 ml/kg/h por mais que 6 h; estágio 2, no qual a creatinina sérica aumenta duas vezes os seus valores basais ou o débito urinário < 0.5 ml/kg/h por mais

de doze horas e, finalmente estágio 3, em que a creatinina sérica aumenta de três a quatro vezes os seus valores basais ou o débito urinário < 0.3 ml/kg/h, por mais que 24 horas ou anúria por mais de doze horas. Tais definições têm sido validadas em milhares de pacientes (KADIGO, 2012). Por detectar menores alterações nos níveis séricos de creatinina, o AKIN parece ter maior sensibilidade do que o RIFLE no diagnóstico da IRA (MEHTA *et al.* 2007).

Na prática clínica, tanto para o AKIN quanto para outras classificações, o diagnóstico da injúria renal aguda é baseado nas alterações da creatinina sérica, que é um marcador influenciado pelos seguintes fatores: idade, raça, gênero, massa muscular, metabolismo, estado nutricional, hidratação e medicações em uso (SWEDKO *et al.*, 2003). A creatinina sérica é também considerada como marcadora tardia da função renal, porque as alterações nos seus valores podem ocorrer de 24 a 48 horas após o insulto renal agudo, impossibilitando correções precoces. Essas limitações fizeram com que os pesquisadores procurassem biomarcadores ideais para o diagnóstico da IRA, que tivessem as seguintes características: ter baixo custo, não ser invasivo, ter boa sensibilidade e especificidade, ser facilmente dosado e diagnosticar a injúria renal o mais precocemente possível. Entre os mais estudados até o momento, destacamos KIM-1 (*Kidney Injury Molecule*), Cistatina C sérica, IL 18 (Interleucina 18), L-FABP (*Liver-Type Fatty Acid Binding Protein*) e NGAL (neutrofil-gelatinase associada a lipocalina).

KIM-1 é uma molécula de adesão celular epitelial, expressa em baixos níveis nos túbulos renais em situações normais, mas que aumenta dramaticamente após quadros isquêmicos. A KIM-1 urinária é considerada marcadora precoce da IRA, que se compara favoravelmente a enzimas tubulares convencionais. O aumento das expressões teciduais e urinárias da KIM-1 foi mensurado após diferentes doses de substâncias nefrotóxicas, tais como cisplatina, ácido fólico, cádmio, gentamicina, mercúrio e crômio. O KIM-1 revelou-se o biomarcador mais sensível para a detecção da nefropatia induzida pela cisplatina. Além disso, mostrou habilidade em discriminar a necrose tubular aguda das nefrites intersticiais, nefropatias obstrutivas e azotemias pré-renais (ICHIMURA *et al.*, 1998; VAIDYA *et al.*, 2006; HAN *et al.*, 2002; VAIDYA *et al.*, 2009; ICHIMURA *et al.*, 2008; VINKEN *et al.*, 2012).

A Cistatina C sérica é produzida por todas as células nucleadas. É um polipeptídeo com 120 aminoácidos, filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida pelas células tubulares proximais; não é secretada pelos túbulos renais. Dessa maneira, algumas das

limitações da creatinina sérica, como massa muscular, dieta, sexo, secreção tubular e elevação tardia dos seus valores frente a insultos agudos podem não ser um problema para a cistatina C. Portanto, a cistatina C é uma marcadora da TFG que, se comparada a creatinina sérica, tem algumas vantagens adicionais (DHARNIDHARKA *et al.*, 2002.; JUNG *et al.*, 1995).

A Interleucina 18 é uma citocina pró-inflamatória, protótipo da superfamília das quimocinas, de baixo peso molecular (23kDa), encontrada em vários tecidos, incluindo células como monócitos, macrófagos e células epiteliais tubulares. A IL 18 ativa reações enzimáticas, liberando a caspase-1 que promove ações deletérias no epitélio tubular. Os níveis da IL 18 foram avaliados em 50 pacientes com necrose tubular aguda, azotemia pré-renal, infecção urinária e doença renal crônica. O resultado demonstrou que os níveis da IL-18 foram significativamente mais elevados nos pacientes com necrose tubular aguda quando comparadas a outros grupos (MELNIKOV *et al.*, 2001; MELNIKOV *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2012; ELDESTEIN *et al.*, 2007; PARIKH *et al.*, 2004).

A *Liver-Type Fatty Acid Binding Protein* (L-FABP) é um membro da família dos carreadores dos ácidos gordurosos e outras substâncias lipofílicas, tais como eicosanoides e retinoides. A L-FABP facilita a transferências de ácidos gordurosos entre as membranas extra e intracelulares. Foi correlacionada com a intensidade do dano túbulo-intersticial renal após a nefropatia induzida por ácido fólico. Sua excreção e expressão foram demonstradas em estudos experimentais na injúria renal aguda. Na IRA isquêmica, mesmo pequenas doses de cisplatina, elevaram a L-FABP urinária de modo exponencial. Tem sido investigada após cirurgia cardíaca e sua elevação foi considerada um fator de risco independente para IRA, com área sob a curva de 0,8, sensibilidade de 70% e especificidade de 68%. A L-FABP tem sido investigada em várias situações clínicas, tais como pacientes com e sem choque séptico e após transplante renal (NEGISHI *et al.*, 2009; PORTILLA *et al.*, 2008; YAMAMOTO *et al.*, 2007).

Entre os considerados novos biomarcadores da IRA, destaca-se a Lipocalina Associada com Gelatinase de Neutrófilos (NGAL), que é uma proteína de baixo peso molecular (25 kDa) primeiramente identificada como peptídeo ligada a gelatinase nos grânulos de neutrófilos. NGAL é um dos componentes críticos da imunidade inata contra infecções bacterianas e expressa em hepatócitos e células tubulares renais em várias patologias. É também prontamente excretada e detectada na urina, resistente à degradação e secretada no ramo ascendente da alça de Henle. Está presente nos rins, nos pulmões, no

intestino e, após lesão isquêmica renal, sua concentração aumenta no sangue e urina. Seus valores diminuem rapidamente a partir da atenuação do insulto renal. Além disso, NGAL é capaz de impedir apoptose durante o processo de recuperação tubular e aumenta a proliferação de células epiteliais renais. NGAL é sintetizado e secretado pelas células tubulares proximais e distais, além de ser livremente filtrado pelo glomérulo (MISHRA *et al.*, 2003; SUPAVEKIN; *et al.*, 2003; HIRSCH *et al.*, 2007)

NGAL, diferentemente de outros biomarcadores da IRA, como a creatinina sérica, tem resposta rápida aos insultos tubulares, podendo identificar a injúria renal precocemente. O papel endógeno do NGAL não é completamente entendido, contudo, parece estar envolvido com o transporte de ferro das células epiteliais tubulares proximais. Estudos experimentais demonstraram um efeito renoprotetor quando se administra NGAL na injúria renal aguda (MISHRA *et al.*, 2003; MORI *et al.*, 2005). O aparecimento de NGAL na urina após o insulto renal precede outros biomarcadores convencionais tais como N-acetil beta D glucosaminidase e beta 2 microglobulina. MISHRA *et al.* (2003) detectaram o NGAL na urina de camundongos em estágios precoces da injúria renal induzida por cisplatina. Esses estudos demonstraram que NGAL é um marcador precoce, sensível e não invasivo para o diagnóstico da IRA experimental.

MISHRA *et al.* (2003) estudaram crianças após cirurgia cardíaca e demonstraram um alto valor preditivo na detecção da IRA, ao dosarem as concentrações de NGAL sérico e urinário. Nesse estudo, 71 crianças submetidas a *by-pass* cardiopulmonar foram estudadas e vinte delas desenvolveram injúria renal aguda, ao passo que o diagnóstico da IRA pela creatinina sérica só foi possível de um a três dias após a cirurgia. Os valores de NGAL urinário aumentaram de 1,6 mg/L para 147 mg/L duas horas após a cirurgia. O mesmo ocorreu com o NGAL sérico que se elevou de 3,2 para 61 mg/L. Dessa maneira, NGAL demonstrou uma *performance* próxima à perfeita para identificação da IRA com área sob a curva 0,9 e 1.0 respectivamente.

NGAL também pode ser considerado um marcador sensível e precoce da IRA após a administração dos meios de contrastes para realização da cinecoronariografia. BACHORZEWSKA *et al.* (2006) encontraram aumento significativo nas dosagens séricas e urinárias do NGAL efetuadas antes e após o uso dos contraste. Em relação ao NGAL sérico, as modificações foram detectadas duas e quatro horas após, enquanto em relação ao NGAL urinário, as alterações foram detectadas quatro e doze horas após o uso do contraste.

Se, por um lado, NGAL está entre os mais promissores biomarcadores da injúria renal aguda (MORI *et al.*, 2005; MISHRA *et al.*, 2005; BACHORZEWSKA-GAJEWSKA *et al.*, 2006), por outro, existem dúvidas quanto à sua acurácia em prever a IRA. Haase *et al.* (2009) atribuíram a falta de robustez do NGAL em detectar a IRA ao fato de não existir um ponto de corte bem estabelecido, resultando em observações conflitantes na predição e diagnóstico do insulto renal agudo.

Estudos avaliando as variações do NGAL urinário frente a insultos renais que resultam na IRA, em seus estágios iniciais (1 e 2 do AKIN) são pouco frequentes na literatura médica. O que se observa são estudos em que a dosagem do NGAL é realizada em situações clínicas com a injúria renal instalada, pouca atenção às variações percentuais entre as dosagens do NGAL, e a utilização de pontos de corte em seus valores absolutos.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar se as variações percentuais do NGALu antes e após a cinecoronariografia são capazes de prever o desenvolvimento de IRA.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

1.1 Seleção dos pacientes

Estudo observacional, prospectivo, duplo cego. Foram selecionados 150 pacientes (74 homens e 76 mulheres), no período de abril a setembro de 2011, admitidos no Instituto do Coração do Triângulo (ICT), para realização de cateterismo cardíaco eletivo. Esta dissertação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, de acordo com a análise final 368/11 do protocolo 380/10 (anexo).

1.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com:

- Indicação eletiva de cateterismo cardíaco, por suspeita de doença coronária isquêmica;
- Idade superior a dezoito anos;
- Taxa de filtração glomerular estimada superior ou igual a 60 ml/min/1.73 m²

1.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que:

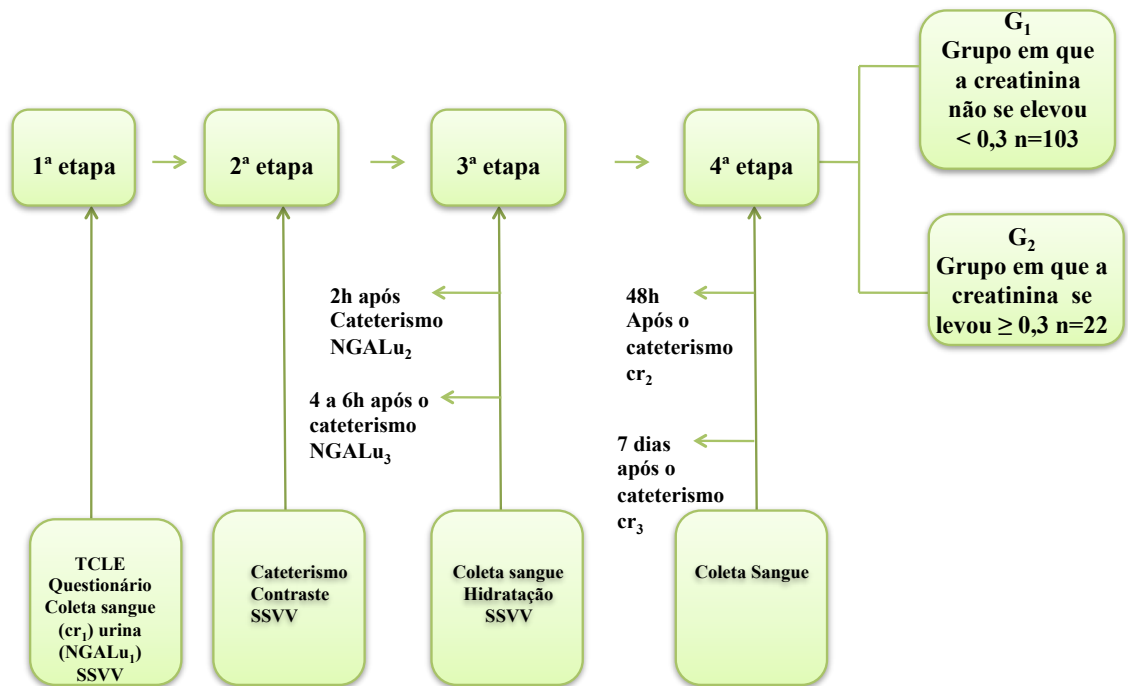
- Não cumpriram o protocolo completamente;
- Estavam em uso de anti-inflamatórios não hormonais por, no mínimo, três meses;
- Apresentaram história prévia de alergia ao contraste iodado;
- Apresentavam instabilidade hemodinâmica sistêmica e/ou renal;
- Apresentaram problemas técnicos ou perda de qualquer amostra de urina e ou sangue;
- Não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Apresentavam infecção urinária;

- Apresentavam valores de NGALu antes da cinecoronariografia maiores que 100 ng/ml

1.2 Protocolo do estudo

O protocolo foi dividido em quatro etapas sequenciais. A Figura 1 apresenta o esquema geral do protocolo com suas respectivas etapas

FIGURA 1 Desenho geral do estudo



1.2.1 Primeira Etapa

Coleta de dados clínicos e antropométricos

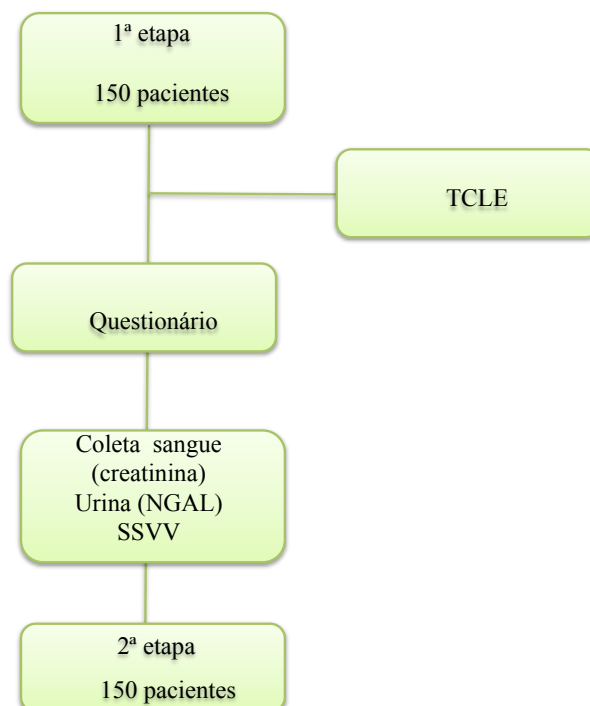
A primeira etapa foi considerada o período compreendido entre a admissão hospitalar e o encaminhamento do paciente para a sala de cateterismo. Nesta etapa, foi aplicado o TCLE. Foram realizadas avaliações clínico-ambulatoriais e coletados os seguintes dados: (a) história clínica; (b) medicações em uso; (c) gênero (d) idade (anos); (e) peso atual (Kg); (f) altura (m);

(g) pressão arterial sistêmica braquial (mmHg).

Durante a história clínica, os pacientes foram questionados sobre a presença ou não de fatores de riscos cardiovasculares tais como: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), dislipidemia e antecedentes familiares de doença coronariana.

Os pacientes foram questionados sobre processos alérgicos referentes ao uso prévio de contrastes iodados. Aqueles com histórico de alergia prévia ao iodo não foram incluídos nesta pesquisa. Foram anotados todos os medicamentos dos quais o paciente fazia uso e separados em classes como: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores de angio II (BRA), diuréticos, betabloqueadores, anti-hipertensivos que interferem no sistema nervoso simpático, bloqueadores de canais de cálcio, vasodilatadores, bloqueadores adrenérgicos alfa, bloqueadores adrenérgicos beta, inibidores da bomba de hidrogênio e metformina.

FIGURA 2 Esquema da primeira etapa



Nesta etapa, foi puncionada veia no membro superior esquerdo (MSE) e coletados 5 ml de sangue para dosagem da creatinina sérica basal (Cr_1). Também foi coletada amostra de

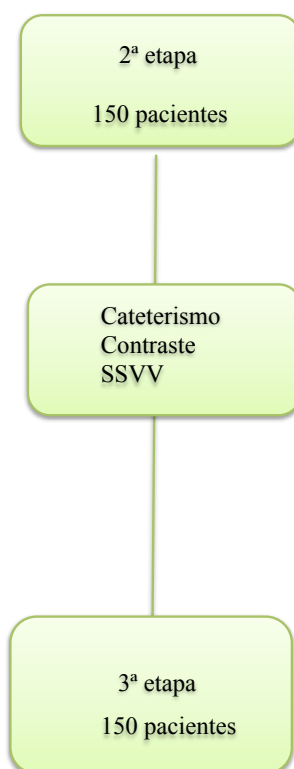
urina por meio de micção espontânea para dosagem de NGAL urinário (NGAL_{u1}) e para detecção de infecção urinária. O esquema da primeira etapa está ilustrado na Figura 2.

1.2.2 Segunda etapa

Realização do cateterismo cardíaco

A segunda etapa foi considerada como o período que se inicia com o cateterismo e termina com o fim do procedimento. O cateterismo foi realizado por duas vias, femoral ou radial. Quando realizado pela via femoral, o cateter utilizado foi o Judkins de esquerda, Judkins de direita e Pigtail, calibre 5F da marca Merit® (Galway, Irlanda).

FIGURA 3 Desenho da segunda etapa

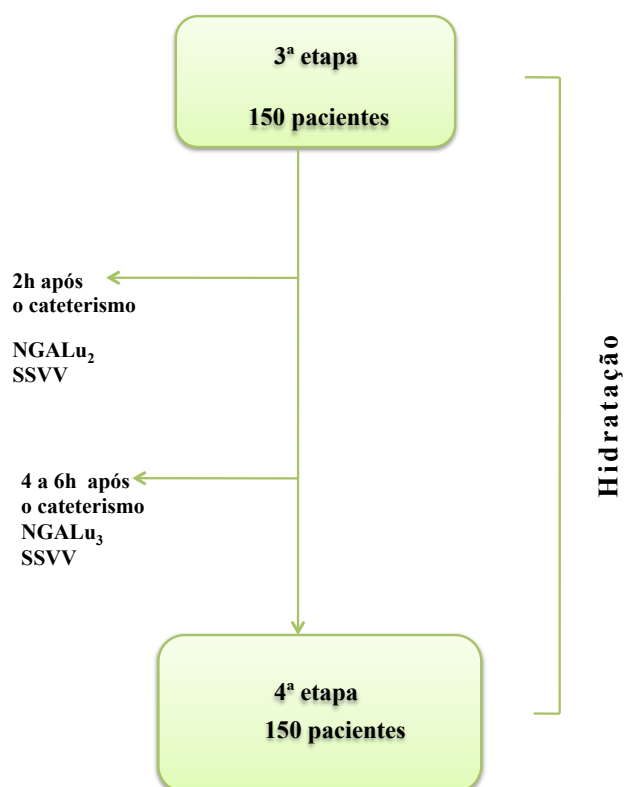


Nos casos realizados pela via radial, o cateter foi o Tigrad da marca Terumo® (Tóquio, Japão). A cinecoronariografia foi realizada com anestesia local, xilocaína 2% sem vaso constritor. O contraste escolhido foi o iônico do tipo hiperosmolar, Pielograf® Justina Bayer (São Paulo, Brasil). A média do volume de contraste utilizado foi 71.0 ± 48 ml (30 a 247 ml). Após o procedimento, o paciente foi encaminhado à sala de recuperação, o esquema da segunda etapa está ilustrado na Figura 3

1.2.3 Terceira etapa

A terceira etapa foi considerada o período que se inicia no término do cateterismo e finda com a alta hospitalar, geralmente quatro a seis horas após o procedimento. Foi novamente coletada amostra de urina, por meio de micção espontânea para dosagem de NGAL urinário (NGALu₂), duas horas após o procedimento. Foi coletada amostra de urina também por micção espontânea para dosagem NGAL urinário (NGALu₃) quatro a seis horas após o procedimento. Durante a terceira etapa, foram avaliados os sinais vitais (SSVV) a cada duas horas (Figura 4).

FIGURA 4 Desenho da terceira etapa

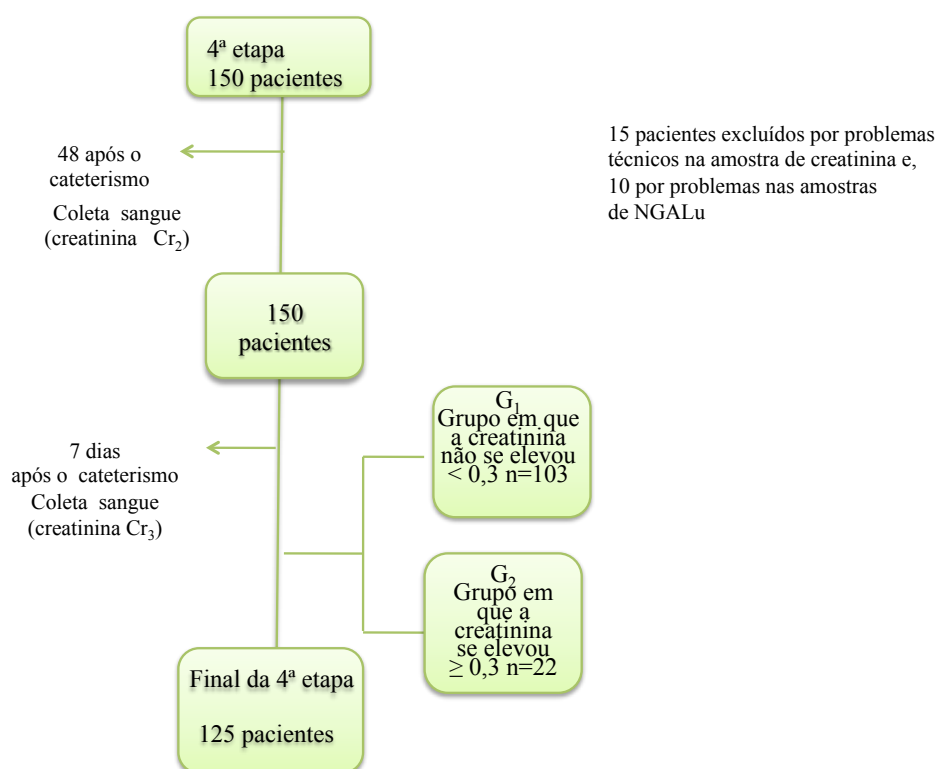


Durante a terceira etapa, também foi realizada a hidratação oral e venosa (SF 0,9%) dos pacientes como protocolo padrão preventivo de nefropatia por contraste e administrados, no mínimo, 1000 ml de líquidos (água, dois copos, e soro fisiológico 0,9% 500 ml), durante o período. Após a alta hospitalar, a hidratação foi orientada até o terceiro dia, com ingestão de pelo menos dois litros de água por dia.

1.2.4 Quarta etapa

A quarta etapa foi considerada o período desde a alta hospitalar até sete dias após o cateterismo. O paciente retornou ao serviço de hemodinâmica 48 horas após o procedimento quando foram coletados 5 ml de sangue venoso em veia cefálica para dosagem da creatinina (Cr_2) e volta após sete dias, para coleta de nova amostra de sangue para a dosagem da (Cr_3). Frente à impossibilidade de o paciente retornar ao serviço, essa coleta foi realizada no domicílio (Figura 5). Coletamos a terceira amostra de creatinina para confirmar se nenhum pacientes apresentou progressão da IRA, estágios 2 e 3 do AKIN.

FIGURA 5 Desenho da quarta etapa



Após os resultados da creatinina sérica serem conhecidos, o grupo foi dividido em dois subgrupos, G_1 e G_2 , utilizando-se as diferenças entre os valores de Cr_2 - Cr_1 . O subgrupo G_1 foi constituído por pacientes cujas variações da creatinina sérica não se elevou $<0,3$ mg/dl (n de 103 pacientes). O subgrupo G_2 foi constituído pelos pacientes cuja variações da creatinina foi $\geq 0,3$ mg/dl, (n de 22 pacientes). A Cr_3 foi dosada no sétimo dia para confirmar se houve agravamento da função renal (AKIN 2 e 3).

1.3 Métodos

1.3.1 Dados clínicos e antropométricos

O peso e a altura foram obtidos por meio de mensuração em uma balança antropométrica mecânica da marca Welmy® e o índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso/altura (m) ao quadrado (OMS, 1997). A taxa de filtração glomerular estimada foi calculada pela fórmula MDRD com quatro componentes: creatinina, idade, raça e sexo (LEVEY *et al.*, 1999). Os pacientes com o eTFG menor que 60 ml/min.1,73 não foram incluídos neste trabalho. A pressão arterial sistêmica (PAS) foi obtida em triplicata por método indireto utilizando-se esfigmomanômetro aneróide da marca BD, Becton Dickinson, Brasil. Os valores individuais representam a média obtida. Foi considerada a pressão sistólica registrada no primeiro ruído de Korotkoff e a pressão arterial diastólica no quarto ou quinto ruído. A aferição foi feita com o paciente deitado, com, pelo menos, cinco minutos de descanso.

1.3.2 Dados laboratoriais

Creatinina

O exame da creatinina foi realizado pelo método de Jaffé modificado, em que ocorre reação dessa molécula com picrato de sódio e esse complexo é submetido a análise espectrofotométrica. A taxa de aumento na absorbância a 500 nm de luz é diretamente proporcional à concentração da creatinina na amostra a ser dosada. Foi dosada no Laboratório de Análises Clínicas da UFU, com *kit* fornecido pela ABBOTT e no aparelho modelo ARCHITECT. .

As faixas de referência foram de 0.72-1.25mg/dl (homem adulto) e 0.57-1.1 mg/dl (mulher adulta) (FABINY; ERTINGHAUSEN, 1971).

1.3.3 Classificação utilizada

Os subgrupos G₁ e G₂ foram formados com base nos estágios 1 e 2 do *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), que considera estágio 1 aumento $\geq 0,3$ mg/dl ou aumento de 150% para 200% e estágio 2, aumento $\geq 200\%$ para 300% do valor basal da creatinina sérica. Para

avaliação dos estágios precoces da IRA, utilizou-se a classificação do AKIN que considera: estágio 1, em que a creatinina sérica aumenta 1,5 vezes os seus valores basais ou aumento $\geq 0,3$ mg/dl ou o débito urinário < 0.5 ml/kg/h por mais que 6 h (MEHTA *et al.*, 2007).

1.3.4 Prevalência, sensibilidade, especificidade

A prevalência da IRA na população estudada foi calculada por meio das variações da $Cr_2 - Cr_1 \geq 0,3$ mg/dl. A sensibilidade e a especificidade foram obtidas pela curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Também foram avaliados os valores de creatinina sérica após 7 dias (Cr_3) com o objetivo de confirmar se não houve agravamento da função renal.

1.3.5 *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* – Lipocalina Associada à Neutrofilo-gelatinase (NGAL)

A dosagem da NGAL urinária é um imunoensaio de dois passos, utilizando a tecnologia de quimiluminescência. No primeiro passo, a amostra e o tampão de lavagem são combinados para criar uma diluição da amostra de 1:10. Uma alíquota da amostra pré-diluída é centrifugada com micropartículas paramagnéticas revestidas com anti-NGAL. No segundo passo, o conjugado NGAL/anti-NGAL é marcado com o acridina. A reação de quimiluminescência resultante é calculada em unidades relativas de luz (RLUs). Existe uma relação entre a quantidade de NGAL na amostra e as RLUs detectadas pelo sistema óptico do aparelho. O limite de quantificação pelo teste é abaixo de 10 ng/mL, sendo o limite branco de 0,1ng/ml a 0,6ng/mL e o limite de detecção de 0,7 a 1,0 ng/mL. A variação intraensaio para controles baixo, médio e alto foram, respectivamente, de 4.4%, 3% e 2.2 %. (SCHMIDT-OTT *et al.*, 2006, p. 238-249; DEVARAJAN, 2006, p. 1503-20).

A dosagem de NGAL urinária utilizou-se do *kit* fornecido pelo laboratório ABBOTT e no aparelho Architect 2000, no Laboratório de Análises Clínicas da UFU. As amostras de NGAL foram coletadas e preparadas da seguinte forma:

A- Foram identificadas, por código numérico, e centrifugadas todas as três amostras urina a 4.000 rpm, separando o sobrenadante. Dessa fração, foi realizado um exame padrão de

urina (EAS), apenas da primeira amostra (colhida, imediatamente antes do cateterismo cardíaco), com finalidade de descartar casos com infecção do trato urinário.

B- Essas amostras foram transferidas para um freezer científico a -80 graus centígrados

C- Realizou-se a dosagem do NGAL urinário após seis meses, quando todas as amostras foram descongeladas e novamente centrifugadas. Todos esses procedimentos foram realizados no mesmo momento e sob as mesmas condições e pelo mesmo técnico. Nos casos em que houve perda de algumas das amostras de NGAL 1, 2 ou 3, os dados desses pacientes não foram incluídos no presente trabalho. Foram excluídos os pacientes que apresentavam NGAL basal (NGAL₁) maior que 100 ng/ml, tais pacientes se incluídos não poderiam ser considerados estágios iniciais da IRA, como medida profilática, apesar de não ser bem estabelecido na literatura médica.

1.4 Riscos e benefícios

Os riscos deste protocolo são inerentes ao procedimento de cateterismo cardíaco, tais como: sangramento e hematoma no local da punção (femoral e/ou radial); pseudo-aneurisma da artéria puncionada; náusea, vômitos, cefaleia, dissecação de coronária; reação alérgica ao contraste iodado. Salientamos que a indicação do cateterismo foi feita por médicos não pertencentes ao grupo de pesquisa. Não há benefício para os pacientes envolvidos. Todavia, o benefício deste estudo para a ciência é que o NGAL pode ter valor prognóstico sobre o desenvolvimento ou não da injúria renal aguda induzida pelos meios de contrastes.

1.4.1 Interrupção

Foi informado ao paciente o direito de retirar o consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo do seu tratamento, como também lhe foi dado o direito de não coleta ou realização de qualquer um dos procedimentos do estudo.

1.5 Análises estatísticas

1.5. Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi definido com base na prevalência da IRA na população geral, após a cinecoronariografia que, em média, é de 3,3%, e formulou-se a hipótese de que, detectada em estágios precoces, pode alcançar 3 vezes nessa população. Assim, a amostra ideal foi constituída de 125 pacientes. Contudo, incluíram-se 150 pacientes, a fim de considerar as perdas aleatórias que poderiam ocorrer durante as etapas da pesquisa. A amostra foi definida considerando um poder de 80%, com um nível de significância de 5% $p=0,05$ e análise bicaudal. Foi utilizado o programa STATA versão 12.0 (Harvard Medical School, Texas, EUA).

1.5.2 Comparação entre os grupos com e sem alteração segundo classificação do padrão ouro

Para verificar diferenças entre os grupos, foram realizadas análises descritivas e utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

As características demográficas e clínicas foram descritas utilizando-se médias e desvio padrão ou mediana e amplitudes de interquartis, dependendo da distribuição assumida pelas variáveis. Foi utilizada a correlação de Spearman (para as variáveis contínuas) e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Para comparação entre médias e medianas, utilizou-se ANOVA ou Friedman com o pós-teste de Dunn e a correção de Bonferroni conforme necessário. O nível de significância estatística adotado foi $<0,05$ e o *software* utilizado para as análises foi o Graph Pad Prisma versão 5.0.

1.5.3 Análise Curva ROC

Para definição do melhor ponto de corte do NGALu para previsão da injúria renal aguda, foi utilizada a metodologia da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A curva ROC é uma representação gráfica da sensibilidade versus 1- especificidade, proporcionando a escolha do ponto de corte mais apropriado para definir um teste positivo. A área abaixo da curva varia entre 0 e 1 e é um indicador do quão bom é o índice em questão

para distinguir um teste positivo. Uma área de 0,5 (linha diagonal) indica que o índice não tem nenhum poder de predição e o valor 1 indica um perfeito poder de predição.

Foi utilizado como padrão ouro a alteração na creatinina sérica para definição de um teste positivo. Nessa análise, calculou-se a área abaixo da curva e os pontos de corte com suas respectivas sensibilidade e especificidade foram indicados, para escolha do pesquisador. Foram destacados os pontos de corte cujos valores têm maior soma de sensibilidade e especificidade, indicados na literatura como preferenciais. Em todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% e foi utilizado o *software* estatístico SPSS versão 15.0.

1.5.4 Hipóteses

Foram formuladas duas hipóteses, respectivamente, H_0 e H_1 .

H_0 : as variações de NGALu nas primeiras horas após a infusão de contraste iodado não são capazes de detectar estágios iniciais da IRA.

H_1 : as variações de NGALu nas primeiras horas após a infusão de contraste iodado são capazes de detectar estágios iniciais da IRA.

2. RESULTADOS

Os resultados obtidos são apresentados primeiramente em relação ao grupo geral e, posteriormente, conforme as alterações da creatinina sérica nos subgrupos G₁ e G₂.

2.1 Características clínicas laboratoriais e medicações dos pacientes estudados

Como se pode observar na Tabela 1, em relação aos fatores de risco pesquisados, percebe-se que, no grupo geral, 27,6% dos pacientes eram tabagistas, 79% hipertensos, 22% diabéticos, 47% dislipidêmicos. Com relação à idade, os pacientes apresentaram média de $62,1 \pm 10,5$ anos. Observa-se que 100% dos pacientes utilizaram contraste iodado hiperosmolar, para realizar a cinecoronariografia. Com relação aos anti-hipertensivos, os betabloqueadores foram os mais utilizados (n=45), seguidos pelos inibidores da enzima conversora de angiotensina (n=28), dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (n=25), vasodilatadores arteriais (n=19) e, por último, da classe dos bloqueadores alfa-adrenérgicos (n=7). Os pacientes apresentavam valores de $Cr_1 = 0,79 \pm 0,1$ mg/dl e $NGAL_1 = 15 \pm 1,9$ ng/ml ambos dentro dos limites da normalidade.

TABELA 1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos cinecoronariografia grupo Geral (n=125)

Clínicos		Medicações	%	Laboratoriais	
Idade (anos)	$62,1 \pm 10,5$	IECA	22	Cr ₁ (mg/dl)	$0,79 \pm 0,1$
Gênero (M/F) %	49,6	BRA	19	NGAL ₁ (ng/ml)	$15 \pm 1,9$
Peso (kg)	$72,5 \pm 14$	Diuréticos	17	eTFG (ml/min/1.73m ²)	$94 \pm 1,5$
IMC Kg/m ²	27 ± 4	Betabloqueador	34		
Fumantes (%)	27,6	Alfabloqueador	5		
Hipertensão (%)	79	Vasodilatadores	14		
Diabetes (%)	22	Pielograf ®	100		
Dislipidemia (%)	47				

Variáveis contínuas foram reportadas como média e erro padrão ($\bar{X} \pm EP$); IECA Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina; IBP Inibidores da Bomba de Prótons; Cr₁ Creatinina sérica 1; NGAL₁ Lipocalina Urinária Associada com Gelatinase de Neutrófilos; eTFG Taxa Estimada de Filtração Glomerular.

2.2 Características clínicas, laboratoriais e medicações em uso nos subgrupos G₁ e G₂

A Tabela 2 descreve os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados, comparados entre os subgrupos G₁ e G₂. Como se pode observar, G₁ e G₂ foram semelhantes em relação aos fatores de risco estudados ($p>0,05$). Contudo, o número de pacientes do sexo feminino foi estatisticamente diferente entre os subgrupos ($p=0,03$).

Os subgrupos G₁ e G₂ apresentaram, respectivamente, em relação: à Cr₁ valores de $0,8 \pm 0,1$ e $0,7 \pm 0,1$ mg/dl ($p=0,02$); ao NGAL₁, valores de $15 \pm 1,5$ ng/ml e $18,0 \pm 5,4$ ng/ml ($p>0,05$); à eTFG, valores de $92,6 \pm 18,1$ ml/min/1,73 m² e $100,4 \pm 19,9$ ml/min/1,73 m² ($p>0,05$); à hidratação, os pacientes nos subgrupos G₁ e G₂ receberam, respectivamente, 1062 ± 100 ml e 1115 ± 115 ml (SF 0,9 % e hidratação oral) ($p>0,05$); e em relação à média de volume de contraste utilizada para a realização da cinecoronariografia, os valores foram de $70,5 \pm 47,5$ ml e 78 ± 48 ml ($p>0,05$).

TABELA 2- Características clínicas e laboratoriais dos subgrupos G₁ e G₂

Variáveis	G1	G2	p
n	103	22	
Gênero (M/F) %	53,7/46,3	34,6 / 65,4	0,03
Idade (anos)	$62,5 \pm 10,3$	$60 \pm 10,8$	ns
eTFG (ml/min/1,73m ²)	$92,6 \pm 18,1$	$100,4 \pm 19,9$	ns
Cr ₁ (mg/dl)	$0,81 \pm 0,1$	$0,73 \pm 0,1$	0,02
NGAL ₁ (ng/ml)	$15,6 \pm 1,5$	$18,4 \pm 5,4$	ns
Peso (kg)	$73,2 \pm 15,4$	$70,6 \pm 13,4$	ns
IMC (kg/m ²)	$27,4 \pm 5,2$	$27,2 \pm 4,0$	ns
PAS (mmHg)	$138,5 \pm 22,5$	$132,7 \pm 17,5$	ns
PAD (mmHg)	$80,8 \pm 9,4$	$83,1 \pm 11,4$	ns
PAM (mmHg)	$98,15 \pm 11,1$	$101,6 \pm 13,8$	ns
PP (mmHg)	$51,8 \pm 13,3$	$55,3 \pm 17,2$	ns
DM (%)	22	31	ns
HAS (%)	74	74	ns
Tabagismo (%)	24	15	ns
Hidratação (ml)	1062 ± 100	1115 ± 115	ns
Volume de contraste (ml)	$70,5 \pm 47,5$	$78,0 \pm 48,2$	ns

TFG, Taxa de Filtração Glomerular; Cr₁ Creatinina 1 NGAL₁ Lipocalina Urinária Associada com Gelatinase de Neutrófilos; IMC Índice de Massa Corporal; PAS Pressão Arterial Sistólica; PAD Pressão Arterial Diastólica; PAM Pressão Arterial Média; PP Pressão de Pulso, DM Diabetes Mellitus; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica.

Quanto às medicações utilizadas pelos pacientes, a Tabela 3 descreve as classes dos anti-hipertensivos em G₁ e G₂. Em relação aos betabloqueadores, G₁ e G₂ usavam respectivamente 34% e 32% ($p>0,05$). IECA 20,8% e 19% ($p>0,05$), diuréticos 18,5 e 16% ($p=0,05$), os BRA

17% e 15% ($p>0,05$), alfa-bloqueadores 3,7% e 3,1% ($p>0,05$). Constatou-se que 34% dos pacientes do subgrupo G₁ e 31% do subgrupo G₂ faziam uso de betabloqueadores e IECA associados ($p>0,05$).

TABELA 3- Classes de medicações utilizadas nos subgrupos G₁ e G₂

Medicações	G1 (%)	G2 (%)	p
IECA	21	19	ns
BRA	17	15	ns
Diuréticos	18	16	ns
Betabloqueadores	34	32	ns
Betabloqueadores + IECA	34	31	ns
Alfa-bloqueadores	4	3	ns
Vasodilatadores	14	12	ns
Metformina	12	8	ns
Pielograf ®	100	100	ns

IECA Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, BRA Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina.

2.3 Parâmetros de função renal nos subgrupos G₁ e G₂

A Tabela 4 descreve os valores de creatinina sérica antes e após a cinecoronariografia nos subgrupos G₁ e G₂. O subgrupo G₁ apresentou Cr₁ = $0,8 \pm 0,1$ mg/dl; Cr₂ = $0,8 \pm 0,2$ mg/dl; Cr₃ = $0,8 \pm 0,2$ mg/dl. O subgrupo G₂ apresentou Cr₁ = $0,7 \pm 0,1$ mg/dl; Cr₂ = $1,16 \pm 0,2$ mg/dl e Cr₃ = $1,12 \pm 0,3$ mg/dl.

TABELA 4- Valores de Creatinina sérica (mg/dl) pré- e pós-cinecoronariografia

Subgrupos	Cr1	Cr2	Cr3
G1	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	$0,84 \pm 0,2$
G2	$0,7 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,2^*$	$1,12 \pm 0,3$

Creatinina sérica *: Cr₃ vs Cr₁ e Cr₂ vs Cr₁ ($p=0,003$)

No subgrupo G₁, os valores de creatinina sérica pré- e pós-cinecoronariografia não variaram significativamente. No subgrupo G₂, os valores de Cr₂ e Cr₃ foram estatisticamente diferentes em relação a Cr₁ ($p=0,001$). A Figura 10 demonstra o comportamento da creatinina pré- e pós-cinecoronariografia nos subgrupos G₁ e G₂.

2.4 NGAL urinária pré e pós cinecoronarioangiografia

A Tabela 5 e Figura 11 demonstram os valores de NGAL urinário antes e após a cinecoronarioangiografia nos subgrupos G₁ e G₂. No subgrupo G₁ os valores de NGAL urinário pré- e pós-cinecoronarioangiografia não variaram significativamente. No subgrupo G₂, houve variação significativa nos valores de NGAL₂ em comparação com os de NGAL₁ (p=0,001), o que não aconteceu na comparação entre NGAL₃ e NGAL₁, em que os valores foram semelhantes (p>0,05).

TABELA 5- Valores de NGAL urinário (ng/ml) pré- e pós-cinecoronarioangiografia

Grupos	NGAL1	NGAL2	NGAL3
G1	15,6 ± 1,6	12,0 ± 2,0	14,0 ± 1,8
G2	18,0 ± 5,4	31 ± 9,2*	24,0 ± 7,4

Valores de NGAL urinário expressos como média ± erro padrão ($\bar{X} \pm EP$). *Variação significativa entre os valores de NGALu₃ e NGALu₂ comparados aos de NGALu₁ em G2 (p=0,001)

2.5 Associação entre NGAL e as outras variáveis estudadas

Nos subgrupos G₁ e G₂ foram analisadas as associações entre NGAL e as variáveis estudadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), dislipidemia, idade, gênero, volume de contraste, estimada taxa de filtração glomerular (eTFG), peso, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD).

No subgrupo G₁, não houve correlação significativa entre NGAL e as variáveis: NGALu vs HAS r=0,2 e p>0,05; NGALu x DM, r=0,1 e p>0,05; NGALu x dislipidemia, r=0,06 e p>0,05; NGALu x idade, r=-0,2 e p>0,05; NGALu x gênero, r=0,3 e p>0,05; NGALu x volume de contraste, r=0,1 e p>0,05; NGAL x eTFG, r=0,6 e p>0,05; NGALu x peso, r=0,1 e p>0,05; NGALu x PAS, r=0,2 e p>0,05; NGALu x PAM, r=0,2 e p>0,05; NGALu x PAD r=0,2 e p>0,05.

Também em G₂, não houve correlação significativa entre NGALu e as variáveis: NGALu vs HAS r=0,2 e p>0,05; NGALu x DM, r=0,1 e p>0,05; NGALu x dislipidemia, r=0,1 e p>0,05; NGALu x idade, r=-0,3 e p>0,05; NGALu x gênero, r=0,2 e p>0,05; NGALu x volume de contraste, r=-0,2 e p>0,05; NGAL x eTFG, r=0,5 e p>0,05; NGALu x peso, r=-

0,2 e $p>0,05$; NGALu x PAS, $r=0,2$ e $p>0,05$; NGALu x PAM, $r=0,1$ e $p>0,05$; NGALu x PAD $r=0,2$ e $p>0,05$.

2.6 Comparação entre os valores de NGALu nos subgrupos G₁ e G₂

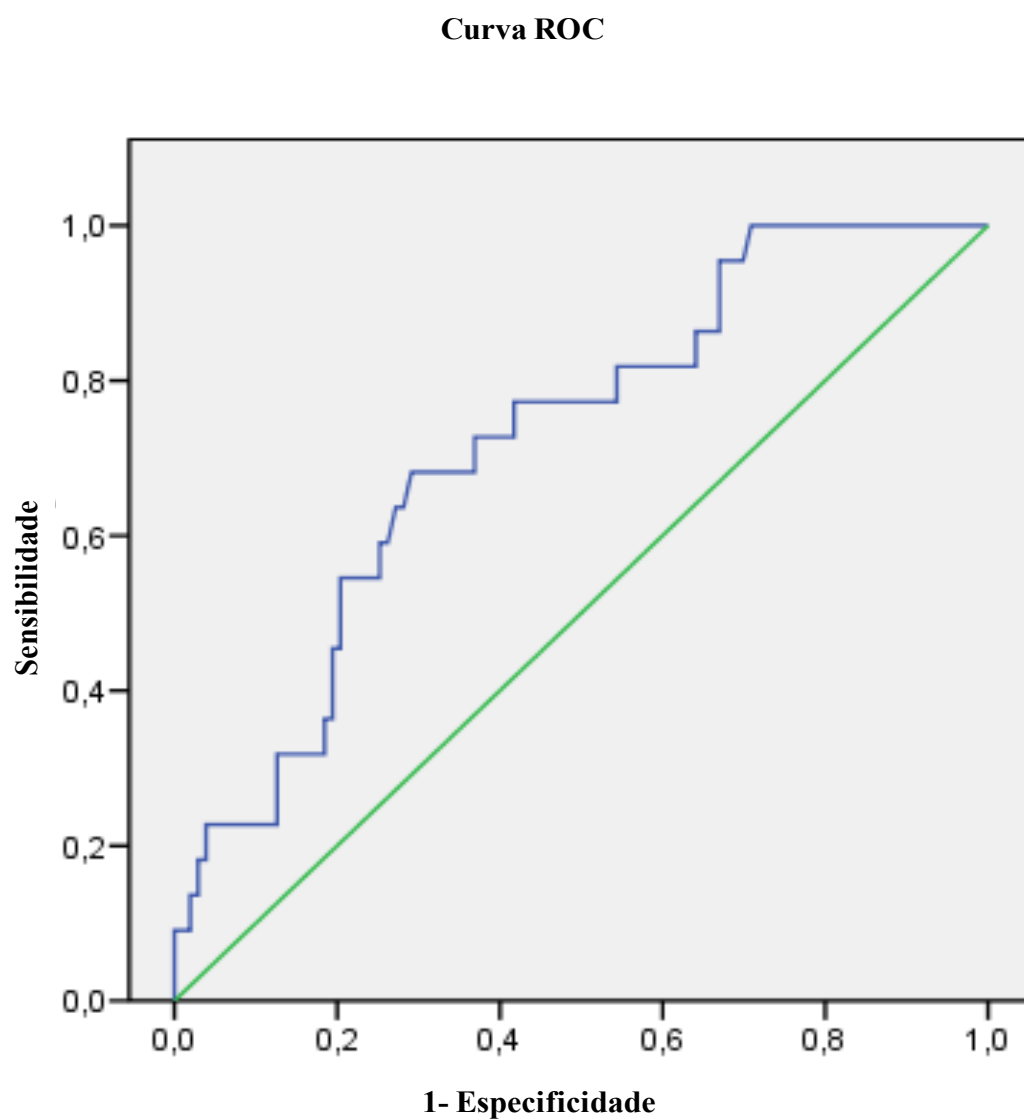
A Tabela 7 apresenta a comparação entre os subgrupos G₁ e G₂ em que foram observadas diferenças significativas entre os valores absolutos de NGALu₂ ($p<0,001$), diferença absoluta entre NGALu₂ e NGALu₁ ($p<0,001$), diferença absoluta entre NGALu₃ e NGALu₁ ($p=0,036$) e diferença relativa (percentual) entre NGALu₂ e NGALu₁ ($p<0,001$)

2.7 Análise curva ROC

A análise de curva ROC foi realizada com os valores de NGALu que apresentaram diferenças significativas segundo os resultados da Tabela 7.

A curva ROC para valores absolutos de NGAL urinário após 2h (NGALu₂) considerando as alterações da creatinina está representada na Figura 6, com área sob a curva 0,72.

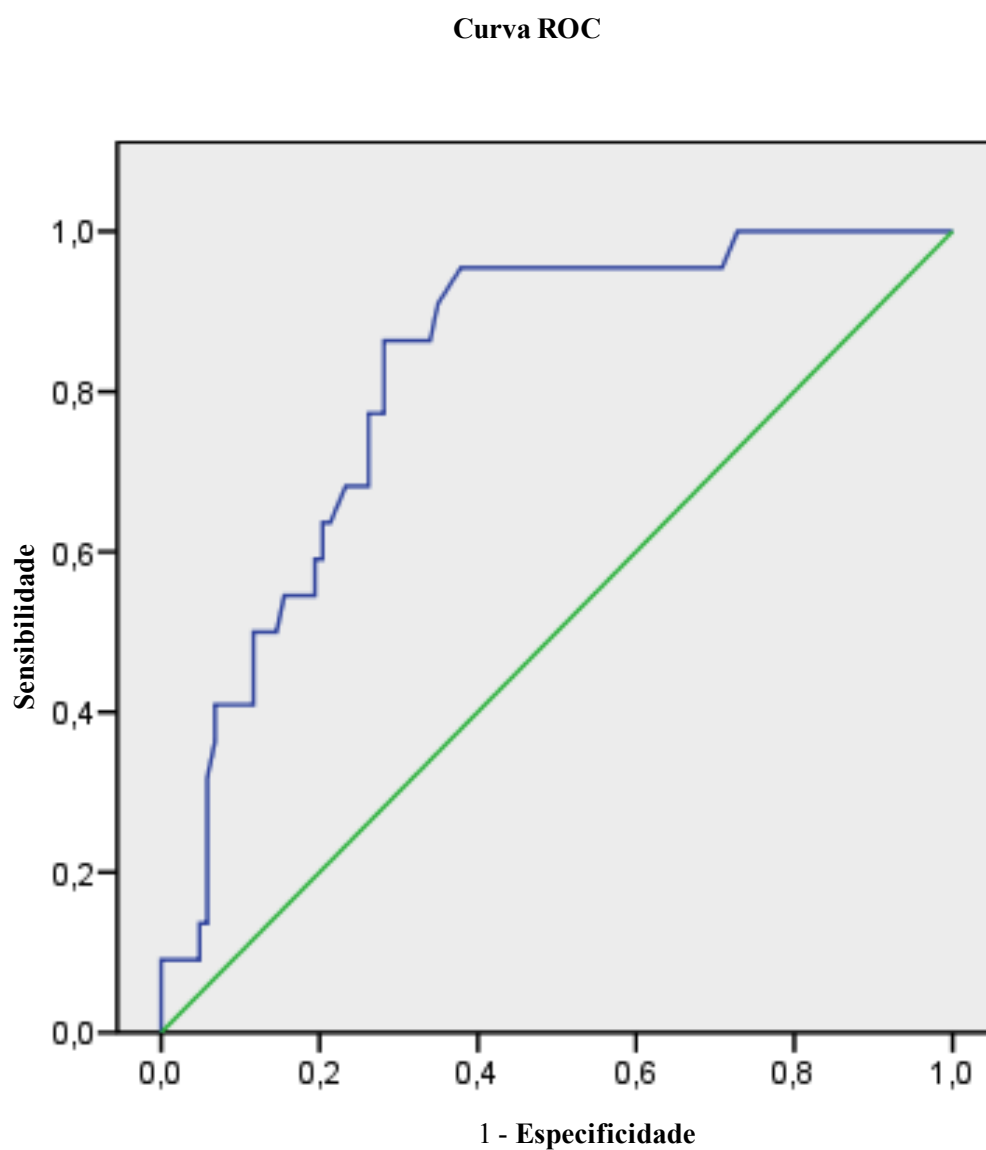
FIGURA 6 Curva ROC para valores absolutos do NGALu após 2h (NGALu2) considerando a alteração na creatinina como padrão ouro



Segmentos diagonais são produzidos por traços

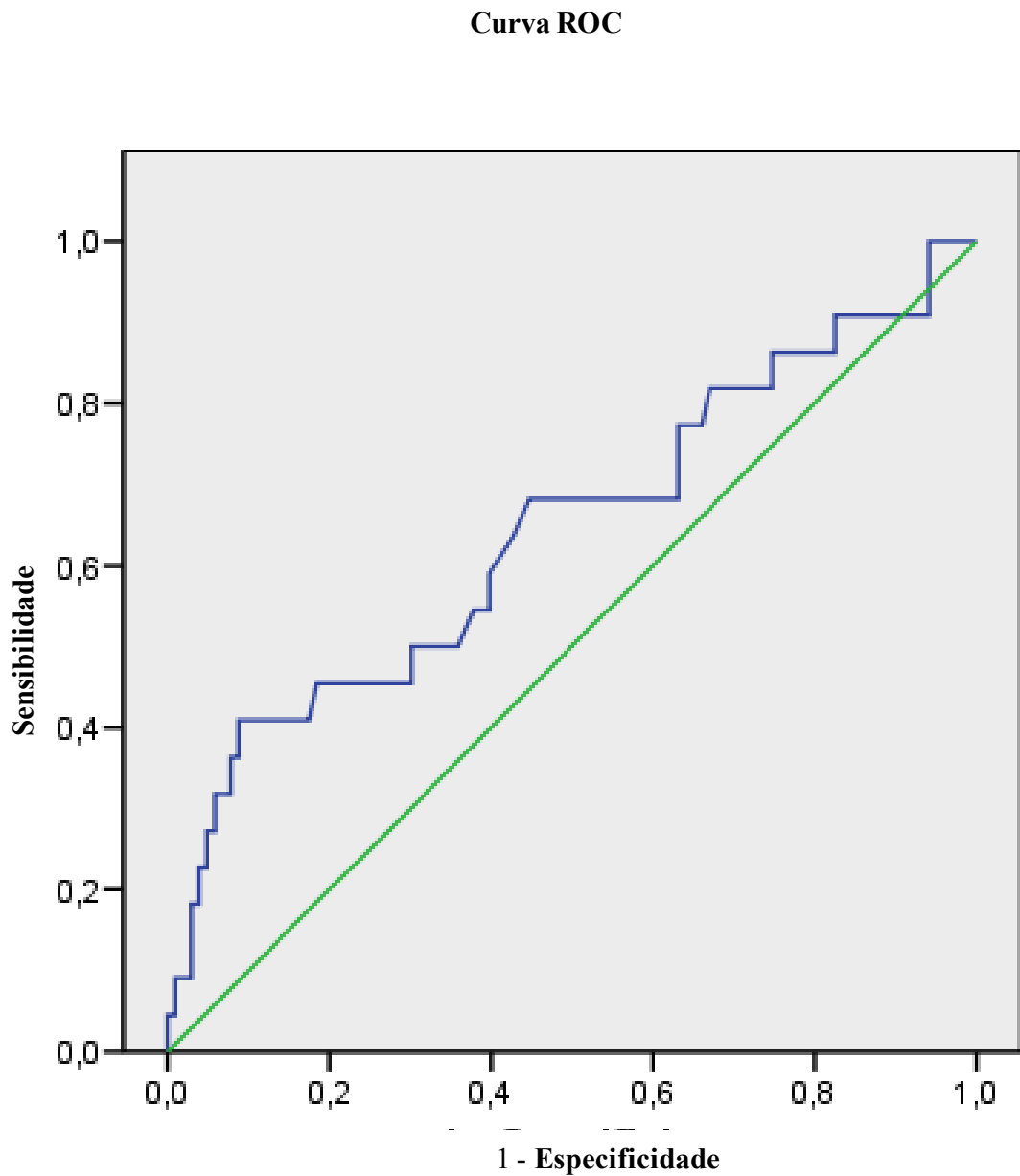
A curva ROC para a diferença dos valores absolutos de NGALu₂ e NGALu₁ considerando a alteração na creatinina sérica, está representada na Figura 7, com área sob a curva 0,81.

FIGURA 7 Curva ROC para diferença absoluta entre $NGALu_2$ e $NGALu_1$ considerando a alteração na creatinina como padrão ouro



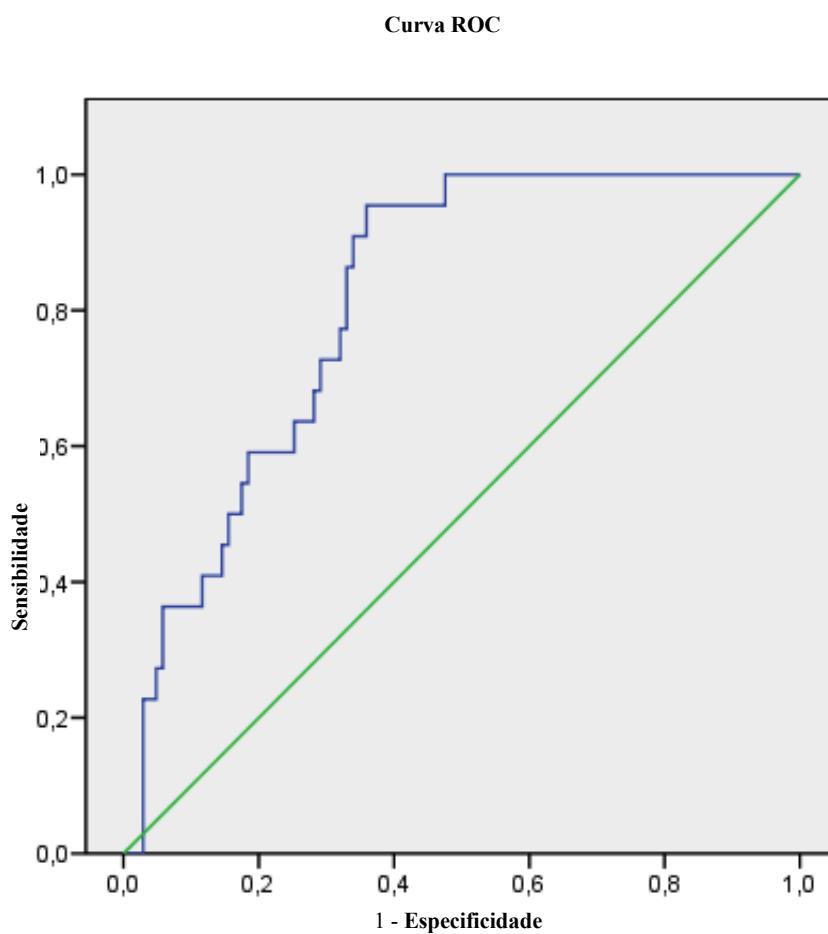
A curva ROC para a diferença dos valores absolutos de $NGALu_3$ e $NGALu_1$ considerando a alteração na creatinina sérica, está representada na Figura 8, com área sob a curva 0,64.

FIGURA 8 Curva ROC para diferença absoluta entre NGALu3 e NGALu1 considerando a alteração na creatinina como padrão ouro



A curva ROC para a diferença relativa (percentual) entre NGALu₂ e NGALu₁ considerando alteração na creatinina como padrão ouro está representada na Figura 9, com área sob a curva 0,82

FIGURA 9 Curva ROC para diferença relativa (percentual) entre NGALu₂ e NGALu₁ considerando a alteração na creatinina como padrão ouro



De acordo com a Tabela 7, as curvas com mais alto poder de predição, isto é, poder para distinguir um teste positivo, foram aquelas construídas para as diferenças tanto absoluta quanto relativa entre as dosagens de NGALu₂ e NGALu₁, que mostraram área sob a curva próximos de 1 (Tabela 6).

TABELA 6 Área sob a curva para valores absolutos e relativos do NGALu considerando a alteração na creatinina como padrão ouro

Medida	Área abaixo da curva ROC	IC 95% para área	
		Limite inferior	Limite superior
uuNGAL2	0,721	0,611	0,830
uNGAL2 – uNGAL1 (absoluto)	0,821	0,738	0,905
uNGAL3 – uNGAL1 (absoluto)	0,643	0,502	0,784
uNGAL2 – uNGAL1 (%)	0,815	0,737	0,893

A escolha do ponto de corte deve ficar a critério do pesquisador, de acordo com os melhores níveis de sensibilidade e especificidade desejados. As tabelas 8 e 9 mostram todos os possíveis pontos de corte para os valores de NGALu, com suas respectivas sensibilidade e especificidade. Nessa pesquisa utilizamos como ponto de corte, variações relativas de 50%, por apresentarem as maiores somas de sensibilidade e especificidade.

3. DISCUSSÃO

Injúria renal aguda (IRA) é uma complicação frequente em pacientes hospitalizados e está associada a índices elevados de morbidade e mortalidade. (STAFFORD-SMITH *et al.*, 2005; MORGERA *et al.*, 2002; CHERTOW *et al.*, 2005). Apesar dos avanços significativos na compreensão dos processos fisiopatológicos que caracterizam a IRA, as abordagens clínicas profiláticas utilizadas para reduzir a sua incidência podem ser ineficazes. Essa falha pode ser atribuída, em parte, à ausência de biomarcadores com sensibilidade e com especificidade em “tempo real”, que permitiriam um diagnóstico precoce da IRA, possibilitando intervenções clínicas imediatas (LAUSCHKE *et al.*, 2006).

Na prática médica, a dosagem da creatinina sérica e o débito urinário são os indicadores mais frequentemente usados para detectar a IRA, apesar de suas limitações serem conhecidas. Tanto a dosagem da creatinina sérica quanto a medida do volume urinário possuem sensibilidade e especificidades reduzidas e podem diagnosticar a IRA, somente após a instalação definitiva da lesão renal. Assim, a detecção mais precoce da IRA permitiria a introdução de terapias de recuperação, resultando em preservação da função renal, e evitando métodos dialíticos posteriores (HERGET-ROSENTHAL *et al.*, 2004).

Existem fatores de risco já estabelecidos para a injúria renal aguda, tais como: idade, diabetes mellitus, uso de anti-inflamatórios, depleção do volume sanguíneo e volume de contraste (PUCELIKOVA *et al.*, 2008). Neste trabalho, quando se compararam os dois subgrupos, G₁ e G₂, não foram encontradas diferenças significantes entre tais variáveis. Como se pode observar na Tabela 2, o destaque deve ser feito em relação ao volume de contraste utilizado neste estudo, que em média foi 70 ± 45 ml. Esse volume é inferior àqueles referidos na literatura como potencialmente nefrotóxicos, ou seja, menores que 100 ml (PUCELIKOVA *et al.*, 2008).

No que diz respeito à TFG e aos valores de NGAL_u basal, não foram incluídos os pacientes com TFG menor que $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ nem aqueles com $\text{uNGAL}_1 > 100 \text{ ng/ml}$ com as finalidades de excluir respectivamente, pacientes com insuficiência renal crônica e IRA já instaladas. Nicolas *et al.*, (2008) estudaram pacientes admitidos no serviço de emergência e não foram capazes de estabelecer o poder de predição do NGAL em detectar a IRA. Esses autores argumentaram que tal achado poderia ser atribuído à população estudada, que era composta por pacientes com diversas patologias e condições clínicas.

Na presente pesquisa, foram avaliadas variações percentuais de NGAL urinário (NGALu) e verificou-se o poder de predição para a detecção da IRA estágios 1 e 2 do AKIN. Optou-se pelas variações percentuais, porque, neste tipo de análise, o paciente é o seu próprio controle, detectando alterações que poderiam passar despercebidas, se analisados apenas por seus valores absolutos. Além disso, em condições clínicas normais, as alterações renais causadas por contrastes radiológicos podem ser apenas de intensidade leve e transitória e, consequentemente, os valores absolutos de NGALu poderiam ficar abaixo do ponto de corte preconizado para a detecção da IRA. HAASE *et al.*, (2009), em meta-análise, escolheram como ponto de corte para o NGALu e plasmático, valores absolutos entre 25 a 550 ng/ml para diagnóstico da IRA, ressaltando que em muitos dos trabalhos examinados não foram consideradas as variações percentuais de NGALu, antes e após o insulto renal.

No presente estudo, verificou-se que 50% de variação do NGALu em relação aos valores basais foram preditores da IRA em seus estágios iniciais. (Tab 6, Fig 9). Convém observar que essas variações do NGALu foram detectadas entre duas e quatro horas após o uso do contraste iônico, e a dosagem da creatinina sérica realizada 48h após o procedimento hemodinâmico. Bachorzewska *et al.*, (2007) encontraram que 25% de variações no NGALu foram suficientes como preditores da nefropatia por contraste, entretanto, diferentemente do nosso trabalho, esses autores utilizaram a cistatina C como marcador da IRA. Chama atenção o fato de que esses autores, quando utilizaram a creatinina sérica como marcadora da IRA, não encontraram variações significativas em seus valores.

Weber *et al.* (2011) também estudaram variações de NGALu antes e após a cinecoronariografia. No referido trabalho, os autores não conseguiram estabelecer o poder de predição do NGALu para detectar a IRA, pois não foi possível a dosagem da creatinina sérica após o uso do contraste em grande parte dos pacientes estudados. Além do mais, esses autores encontraram correlação inversa entre as variações de NGALu e a creatinina sérica, que foram atribuídas ao uso de diuréticos, medicação presente em 40% da sua amostra. Na presente pesquisa, não houve perdas nas dosagens de creatinina sérica 48 horas e sete dias após o procedimento hemodinâmico. Além disso, apenas 17% dos pacientes faziam uso de diurético, com valores percentuais semelhantes em ambos os subgrupos (G₁ e G₂).

No que diz respeito às variações de creatinina sérica observadas no subgrupo G₂, dezenove pacientes foram classificados como AKIN 1, enquanto três pacientes, como AKIN 2. Esses achados representam uma prevalência de 17%, maior do que os valores percentuais

encontrados por Pucelikova *et al.*, (2008), que reportaram 3,5%; todavia, esses últimos se referem à IRA já instalada e não aos estágios iniciais, como os observados no presente estudo.

Para determinar a sensibilidade e especificidade das variações de NGALu foi usada, neste estudo, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Para estabelecer o melhor ponto de corte, foram utilizadas as somas das maiores sensibilidade e especificidade, assim como a prevalência da IRA na população estudada (VAN DER SCHOUW *et al.*, 1992). Desse modo, conforme demonstrado na Figura 9, o ponto ideal de corte seria quando as variações de NGALu atingissem 50% correspondendo, assim, a uma sensibilidade de 60% e especificidade de 81%. A partir de variações percentuais maiores que 50% observa-se uma redução na sensibilidade a favor de um aumento na especificidade, de tal modo que, por exemplo, uma variação de NGALu 100% significaria um alto valor preditivo negativo, mas com baixo valor preditivo positivo.

Pôde-se observar que as áreas sob a curva foram de: 0,72 quando analisados os valores absolutos de uNGAL₂ (Figura 6); 0,81 quando analisada a diferença absoluta entre uNGAL₂ e uNGAL₁ (Figura 7); 0,64 quando analisadas as diferenças absoluta entre uNGAL₃ e uNGAL₁ (Figura 8) e de 0,82 para a diferença percentual entre uNGAL₂ e uNGAL₁ (Figura 9).

Como já é estabelecido em termos estatísticos, a área sob a curva varia entre 0 a 1, indicando quão eficaz é a distinção de um teste positivo. Uma área sob a curva de 0,5 (linha diagonal) indica que o índice não tem nenhum poder de predição; e o valor 1 indica um perfeito poder de predição. Na presente pesquisa, o valor de 0,82 obtido nas variações percentuais dos valores de NGALu é considerado elevado e próximo de 1, mostrando ser um bom preditor dos estágios iniciais da injúria renal aguda.

Foram atribuídas alterações de NGALu ao contraste utilizado. Todavia, para Hemdahl *et al.*, (2006), o deslocamento de placas ateroscleróticas durante a cinecoronariografia, também pode induzir a IRA e modificar a concentração urinária desses marcadores. De qualquer modo, os presentes dados demonstram que as variações de NGALu foram capazes de detectar os estágios iniciais da IRA, seja causada pelo deslocamento de placa de aterosclerose ou por meios de contraste radiológicos.

A não normalização do NGALu pela concentração da creatinina urinária poderia ser considerada uma limitação do presente estudo. As variações individuais no manuseio de água pelos néfrons sobreviventes ao insulto nefrotóxico poderiam comprometer a concentração

urinária desse biomarcador e, conseqüentemente, o valor preditivo para o estabelecimento da IRA; entretanto, se o biomarcador é normalizado, a diferença relativa entre os pacientes com e sem a injúria renal reduz a área sobre a curva comparada àquela área obtida utilizando os valores absolutos.(RALIB *et al.*, 2012; ENDRE *et al.*, 2011). Os critérios de diagnóstico da presente investigação se tornaram mais sensíveis com o AKIN. Contudo definições da IRA baseando apenas em elevações de 0,3 mg/ml nos valores da creatinina sérica, fizeram com que os métodos utilizados perdessem especificidade (BELCHER, 2011)

4. CONCLUSÃO

Finalmente, os resultados mostraram que, após a cinecoronariografia eletiva, NGALu detectou a injúria renal aguda nas primeiras quatro horas pós a infusão dos meios de contraste iodado. Variações percentuais de Neutrófil-gelatinase associada à lipocalina foram capazes de detectar estágios precoces da IRA. Esses resultados podem auxiliar na prevenção e na interrupção da falência renal aguda em estágios iniciais do AKIN 1. Contudo, maior número de estudos prospectivos necessita ser conduzido a fim de confirmar esta hipótese.

REFERÊNCIAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 14.724, de 17.03.2011**. Informação e documentação, trabalhos acadêmicos, apresentação. Válida a partir de 17.04.2011. Rio de Janeiro, 2011.

BACHORZEWSKA-GAJEWSKA, H.; MALYSCO, J; SITNIEWSKA, E. *et al.*, Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. **Am. J. Nephrol.**, 2006; 26:287-292.

BACHORZEWSKA-GAJEWSKA, H.; MALYSCO, J; SITNIEWSKA, E. *et al.*, Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and serum creatinine values? **Kidney Blood Press Res.** 30:408-415, 2007.

BERG, K. J. Nephrotoxicity related to contrast media. **Scandinavian Journal of Urology and nephrology**, 34 (5), 317-322, 2000.

BELLOMO R., RONCO C., KELLUM J. A. *et al.*, 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** 8: R204–212, 2004

BELCHER, J. M.; PARIKH, C. R. Is It Time to Evolve Past the Prerenal Azotemia versus Acute Tubular Necrosis Classification? **Clin J Am Soc Nephrol** 6: 2332–2334, 2011.

BENNET, M.; DENT, C. L.; MA, Q. *et al.*, Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** 3:665-763, 2008.

BOLIGNANO D.; COPPOLINO, G.; LACQUANITI, A. *et al.*, Pathological and prognostic value of urinary neutrophil-gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. **Kidney Blood Press Res.** 31: 274-279, 2008.

BRIVET, F. G.; KLEINKNECHT, D. J.; LOIRAT, P.; LANDAIS, P. J. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. **Crit Care Med** 24:192–8, 1996.

CHERTOW, G. M.; BURDICK, E.; HONOUR, M., *et al.*, Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **J. Am Soc Nephrol.** 16:3365-3370, 2005.

CHOBANIAN, A. V. *et al.*, The seventh report of the Joint National Committee on prevention detection, evaluation and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CRUZ, D. N.; DE CAL, M.; GARZOTTO, F. *et al.*, Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. **Intensive Care Med.**, 36:441-51, 2010.

DEVARAJAN, P. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. **Cancer ther.** 5:463-70, 2007.

DHARNIDHARKA, V. R. *et al.*, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 2, p. 221-226, 2002.

EDELSTEIN, C. L.; HOKE, T. S.; SOMERSET, H.; FANG, W.; KLEIN, C. L.; DINARELLO, C. A.; FAUBEL, S. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 22(4), 1052-1061, 2007.

ENDRE, Z. H.; PICKERING, J. W.; WALKER, R. J.; DEVARAJAN, P.; EDELSTEIN, C. L.; BONVENTRE, J. V.; FRAMPTON, C. M.; BENNETT, M. R.; MA, Q.; SABBISSETTI, V.S.; VAIDYA, V. S.; WALCHER, A. M.; SHAW, G. M.; HENDERSON, S. J.; NEJAT, M.; SCHOLLUM, J. B.; GEORGE, P. M. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. **Kidney Int** 79: 1119–1130, 2011

FABINY, D. L.; ERTINGHAUSEN, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. **Clin. Chem.**, v.17, p.696-70, 1971).

FARR, B. M.; SHAPIRO, D. E. Diagnostic tests: distinguishing good tests from bad and even uglier ones. **Infect Cont Hosp Ep.** 21:278–284, 2000

FISCHER M. J., BRIMHALL, B. B.; LEZOTTE, D. C.; GLAZNER, J, E, PARIKH CR. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multi-center analysis. **Am J Kidney Dis** 46:1049 – 57, 2005.

HAN, W. K.; BAILLY, R. ABICHANDANI, R.; THADHANI, BONVENTRE, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. **Kidney International**, vol.62, n.1, pp.237-244, 2002.

HAASE, M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P.; SCHLATTMANN, P.; HAASE-FIELITZ, A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis of prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **M. J. Kid. Dis.**, 54, 6 (12), 1012-1024., 2009

HERGET-ROSENTHAL, S.; MARGGRAF, G., HÜSING, J. *et al.*, Early detection of acute renal failure by serum cystatin. **C. Kidney Int.** 2004; 66:1115-1122

HEMDAHL, A. *et al.*, Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 26, n. 1, p. 136-142, 2006.

HIRSCH, R.; DENT, C.; PFRIEM, H. *et al.*, NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. **Pediatr. Nephrol.** 2007; 22: 2089-2095.

ICHIMURA, T.; BONVENTRE, J. V.; BAILLY, V *et al.*, Kidney injury molecule-1 (KIM-1) a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury. **The Journal of Biological Chemistry**, vol. 273, n. 7, p 4135-4142, 1998.

ICHIMURA, T.; ASSELDONK, E. J. P.V.; HUMPHREYS B. D.; GUNARATNAM, L; DUFFIELD, J. V.; BONVENTRE, J. S. Kidney Injury molecule-1 is a phosphatidylserine

receptor that confers a phagocytosis phenotype on epithelial cells. **The Journal of Clinical Investigation**, vol.118, n. 5, pp. 1657-1668, 2008

JUNG, K.; JUNG, M. Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. **Nephron**, vol 70.3, pp. 370-371, 1995

KAUFMAN, J., DHAKAL, M., PATEL, B., HAMBURGER, R. Community-acquired acute renal failure. **Am J Kidney Dis** 1991;17:191–8. [PubMed: 1992662]

KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N.; ASPELIN, P.; BARSOUM, R. S.; BURDMANN, E. A.; GOLDSTEIN, S. L.; UCHINO, S. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. **Kidney International Supplements**, 2, 1-138, 2012.

KELLUM, J. A.; LEVIN, N.; BOUMAN, C.; LAMEIRE, N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. **Current opinion in critical care**, 8(6), 509-514, 2002.

LAUSCHKE, A.; TEICHGRÄBER, K.; FREI, U. *et al.*, 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in J. S. patients with acute renal failure. **Kidney Int.** 69:1669-1674, 2006

LEVEY, A. S.; BOSCH, J. P.; LEWIS, J. B.; GREENE, T.; ROGERS, N.; ROTH, D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med** 130:461–70, 1999

LIANO, F., PASCUAL, J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. **Kidney Int**; 50:811–8, 1996.

LING W, ZHAOHUI N, BEN H, *et al.*, Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. **Nephron Clin Pract.** 2008;108:c176-181

MALYSZKO J.; BACHORZEWSKA-GAJEWSKA, H.; SITNIEWSKA, E. *et al.*, Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. **Ren. Fail.**, 30:625-628, 2008.

MCCULLOUGH, P. ; WOLYN, R., ROCHER L.L. *et al.*, Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. **Am J Med** 103:368–375, 1997

_____. Contrast-Induced acute Kidney Injury. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol.51,n 15,2008.

MEHTA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S.V. ; MOLITORIS, B. A.; RONCO, C.; WARNOCK, D. G.; LEVIN, A. *Acute Kidney Injury Network*: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care** 11:R 31, 2007.

MELNIKOV, V. Y., ECDER, T., FANTUZZI, G., SIEGMUND, B., LUCIA, M. S., DINARELLO, C. A. EDELSTEIN, C. L. Impaired IL-18 processing protects caspase-1–deficient mice from ischemic acute renal failure. **Journal of Clinical Investigation**, 107(9), 1145-1152, 2001.

_____ ; FAUBEL, B. SIEGMUND, M., SCOTT, L.; LJUBANOVIC, D.; EDELSTEIN, C. L. Neutrophil-independent mechanism of caspase_1, IL-18, mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, vol.110, no. 8, pp.1083-1091. 2002

MISHRA, J.; MA, Q.; PRADA, A. *et al.*, Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomaker for ischemic renal injury. **J. Am. Soc. Nephrol.**, 14: 2534-2543, 2003.

_____ ; DENT,C.;TARABISHI, R. *et al.*, Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **Lancet**, 365:1231-8, 2005.

MITSNEFES, M., KATHMAN, T., MISHRA, J., KARTAL, J., KHOURY, P., NICKOLAS, T. *et al.*, Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. **Pediatr. Nephrol.** 22:101–8, 2007.

MORI, K.; LEE, H. T.; RAPOPORT, D. *et al.*, Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues in kidney from ischemia-reperfusion injury. **J. Clin. Invest.**, 115:610-621, 2005.

MORI, K.; NAKAO, K. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of acute kidney damage. **Kidney Int.**, 71(10):967-970, 2007.

MORGERA S.; KRAFT A. K.; SIEBERT, G., LUFT, F. C.; NEUMAYER, H. H. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. **Am J Kidney Dis.** 40:275-279, 2002.

NICKOLAS, T. L.; O'ROURKE, M. J.; YANG, J. *et al.*, Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of neutrophil-gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. **Ann. Intern. Med.**, 148: 810-819, 2008.

NEGISHI, K.; NOIRI, E.; DOI, K.; MAEDA-MAMIYA, R.; SUGAYA, T.; PORTILLA, D.; FUJITA, T. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. **The American Journal of Pathology**, 174(4), 1154-1159, 2009.

PARIKH, C. R.; JANI, A.; MELNIKOV, V. Y.; FAUBEL, S.; EDELSTEIN, C. L. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. **American Journal of Kidney Diseases**, 43(3), 405-414, 2004.

PORTILLA, D; DENT, C; SUGAYA, T. *et al.*, Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute Kidney injury after cardiac surgery. **Kidney International**, vol. 73, n. 4, pp. 465-472, 2008.

PUCELIKOVA, T.; DANGAS, G.; MEHRAN, R. Contrast-induced nephropathy. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, 71:62-72, 2008.

RALIB, A.; PICKERING, J.W.; GEOFRFREY, M.S.; DEVARAJAN, P., EDELSTEIN, C. L.; BONVENTRE, J. V.; ENDRE, Z. H. Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in Acute Kidney Injury. **J. Am. Soc. Nephrol.**, 23:322-333, 2012.

SCHILCHER, G.; RIBITSCH, W.; OTTO, R. PORTUGALLER, R. H. ; QUEHENBERGER, F.; TRUSCHNIG-WILDERS, M.; ZWEIKER, R.; STIEGLER, P.; BRODMANN; WEINHANDL, K.; HORINA, J. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced

nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography. **BMC Nephrology**, 12:39, 2011.

SOLOMON, R. Contrast-medium-induced acute renal failure. **Kidney international**, 53(1), 230, 1998.

SCHIMIDT-OTT, K. M.; MORI, K.; LI, J. Y. *et al.*, Dual action of neutrophil-gelatinase-associated lipocalin. **Am.Soc.Nephrol.**18:407-13, 2007.

SHAKER, O.; EL-SHEHABY, A.; EL-KHATIB, M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. **Angiology**, 61:8: 731-736, 2010.

SIMSEK, A. TUGCU, V.; TASCI, A. New biomarkers for the Quick Detection of Acute Kidney Injury. **ISRN Nephrol.** 2012, p. 1-9

STAFFORD-SMITH, M., PODGOREANU, M., SWAMINATHAN, M. *et al.*, Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. **Am J Kidney Dis.** 45:519-530, 2005.

SWEDKO, P. J. *et al.*, Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 3, p. 356, 2003.

SUPAVEKIN, S.; ZHANG, W.; KUCHERLAPATI, R.; KASKEL, F. J.; MOORE, L. C.; DEVARAJAN, P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. **Kidney Int.** 63:1714-1724, 2003.

VAIDYA, V.S; RAMIREZ, V.; ICHIMURA, T; BOBADILLA, N. A., BONVENTRE, J. V. Urinary Kidney Injury Molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of Kidney Tubular injury. **American Journal of Physiology**, vol. 290, no.2, pp F517-F529, 2006.

_____; Ford, S.S. Waikar *et al.*, A rapid urine test for early detection of kidney tubular injury. **Kidney international**, vol. 76, n. 1, pp 108-114, 2009.

VAN DER SCHOUW, Y. T.; VERBEEK, A. L. M., RUIJS, J. H, J. ROC curves for the initial assessment of new diagnostic tests. **Fam Pract.** 9 (4):506–511, 1992

VINKEN, P.; STARCKX, S.; BARELE-THOMAS, E. Tissue KIM-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute Kidney injury in rats. **Toxicologic Pathology**, vol.40, n.7, pp.1049-1062, 2012

WAGENER, G.; JAN, M.; KIM, M., MORI, K.; BARASCH, J. M., SLADEN, R. N. *et. al.* Association between increase in urinary neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. **Anesthesiology**, 105: 485-91, 2006.

WAIKAR, S.; SABBISSETTI, V. S.; BONVENTRE, J. V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. **Kidney Int** 78:486-494, 2010.

WANG, X.; BISHOP, K. A.; HEDGE, S.; RODENKIRK, L. A.; PIKE, J. W.; GUMPERZ, J. E. Human invariant natural killer T cells acquire transient innate responsiveness via histone H4 acetylation induced by weak TCR stimulation. **J. Exp. Med.**, 29:5, 2012;

WEBER, C. L.; BENNET, M.; ER, L.; BENNET, M. T.; LEVIN A. Urinary NGAL levels before and after coronary angiography: a complex story. **Nephrol Dial Transplant** 0:1-5, 2011.

WHEELER, D. S.; DEVARAJAN, P.; MA, Q. *et al.*, Serum neutrophil-gelatinase-associated lipocalin as a marker for acute kidney injury in critically ill children with septic shock. **Crit. Care Med.**, 36: 1297-3003, 2008.

WEISBORD, S. D.; PALEVSKY, P. M. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Short- and Long-Term Implications. **Seminars in Nephrology**, Vol 31, No 3, pp 300-309, 2011.

XUE, J.L.; DANIELS, F.; STAR, R. A. ; KIMMEL, P. L. ; EGGERS, P. W. ; MOLITORIS, B. A. *et al.*, Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. **J Am Soc Nephrol** 17:1135–42, 2006.

YAMAMOTO T., NOIRI, E. ONO, Y. *et al.*, Renal L-type fatty acid- binding protein in acute ischemic injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, vol.18, no, 11, pp. 2894-2902, 2007.

ANEXOS

Anexo 1- Entrevista

Prontuário n°: _____

Cadastro e dados pessoais:

Iniciais do paciente: _____

Endereço: _____ Fone: _____

Procedimento: _____

Idade: _____ Sexo: ()Masc. ()Fem. Raça: ()Branco ()Negro ()Outros

Fatores de Risco:

Hipertensão: ()Sim ()Não Se **SIM**: há quanto tempo é hipertenso _____.

Diabetes: ()Sim ()Não Se **SIM**: faz uso de insulina? _____.

Tabagismo: ()Sim ()Não Se **SIM**: ()5 a 10 ()11 a 20 ()>20 cigarros/dia

Ex-tabagista: ()Sim ()Não Se **SIM**: parou a quanto tempo: _____ Qtos. Cigarros: ____/dia

Obesidade centrípeta: ()Sim ()Não

Colesterol alto: ()Sim ()Não

Tem Gota: ()Sim ()Não Se **SIM**: faz uso de alguma medicação? _____

Estress: ()Sim ()Não

Antecedentes de Infarto ou Angina: ()Sim ()Não

História familiar de Angina ou Infarto (Coronariopatia): ()Sim ()Não

Tem alergia a iodo, esparadrapo ou medicamentos? ()Sim ()Não Qual? _____

Tem Insuficiência Renal? ()Sim ()Não Aguda ou Crônica? _____

Já fez cateterismo ou cirurgia cardíaca alguma vez? _____

Preenchimento de Enfermagem:

Altura: _____ Peso: _____ Circunferência abdominal: _____

PA: _____ FC: _____ Saturação: _____ Circunferência MSE: _____

Medicações e dosagens:

Exames laboratoriais: Data do exame: ____/____/____.

Uréia: _____ Creatinina: _____ Colesterol Total: _____ HDL: _____ LDL: _____

FIGURA 10 Variações da creatinina pré e pós-cinecoronariografia nos subgrupos G₁ e G₂

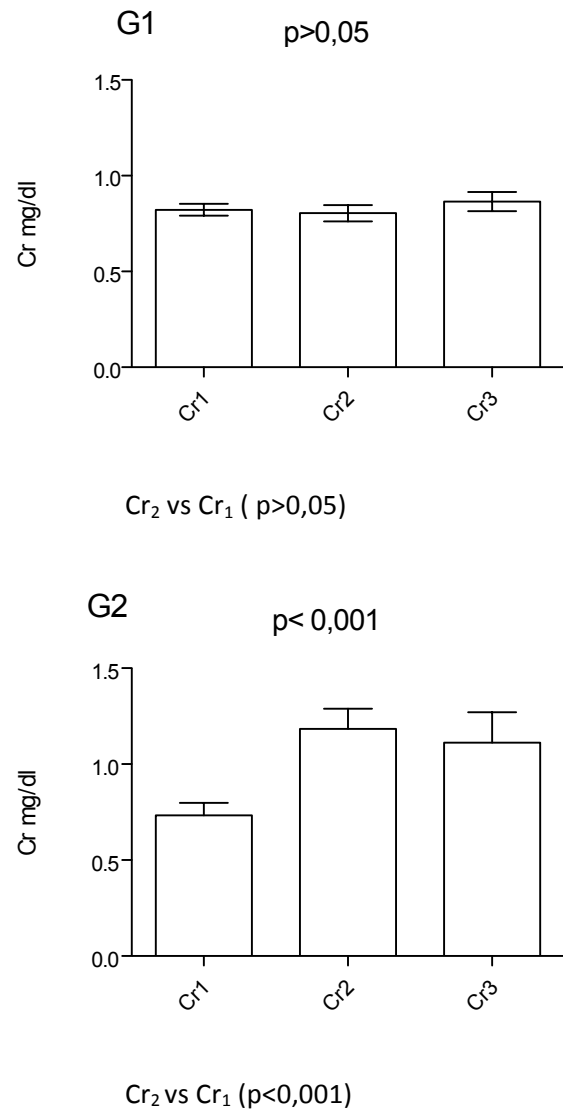


TABELA 7 Comparação dos valores de NGALu segundo alterações na creatinina (n=125)

Padrão ouro - Creatinina	Estatísticas	NGALu ₁	NGALu ₂	NGALu ₃	NGALu ₂ – NGALu ₁ (absoluto)	NGALu ₃ – NGALu ₁ (absoluto)	NGALu ₂ – NGALu ₁ (%)	NGALu ₃ – NGALu ₁ (%)
G ₁	N	103	103	103	103	103	103	103
	Média	15,1	12,1	12,3	-2,9	-2,7	13,5	24,6
	Desvio-padrão	16,1	14,0	14,8	13,7	12,8	115,1	208,4
	Mínimo	1,3	1,1	1,6	-72,1	-63,4	-94,0	-88,7
	Máximo	99,0	101,9	101,9	45,7	45,7	725,8	1946,2
	Percentil 25	4,9	3,8	4,0	-5,8	-7,9	-47,2	-53,0
	Percentil 50	9,2	7,9	8,1	-0,9	-0,5	-12,1	-5,2
	Percentil 75	18,5	14,1	14,1	2,0	2,2	35,7	31,3
G ₂	N	22	22	22	22	22	22	22
	Média	18,0	30,7	23,5	12,6	5,4	108,5	76,8
	Desvio-padrão	25,8	43,5	34,9	23,1	18,3	110,8	218,0
	Mínimo	2,0	4,6	0,6	-4,8	-22,8	-8,5	-92,9
	Máximo	113,1	187,8	150,5	88,6	61,6	340,0	933,3
	Percentil 25	4,5	8,9	3,8	1,6	-3,4	13,9	-45,2
	Percentil 50	7,3	15,9	9,5	6,0	0,9	64,0	17,0
	Percentil 75	19,0	28,7	23,5	11,6	12,3	203,1	89,3
Valor-p*		0,743	0,001	0,369	<0,001	0,036	<0,001	0,149

*Teste Mann-Whitney

FIGURA 11 Comparação dos valores de NGALu segundo alterações na creatinina sérica
(n=125)

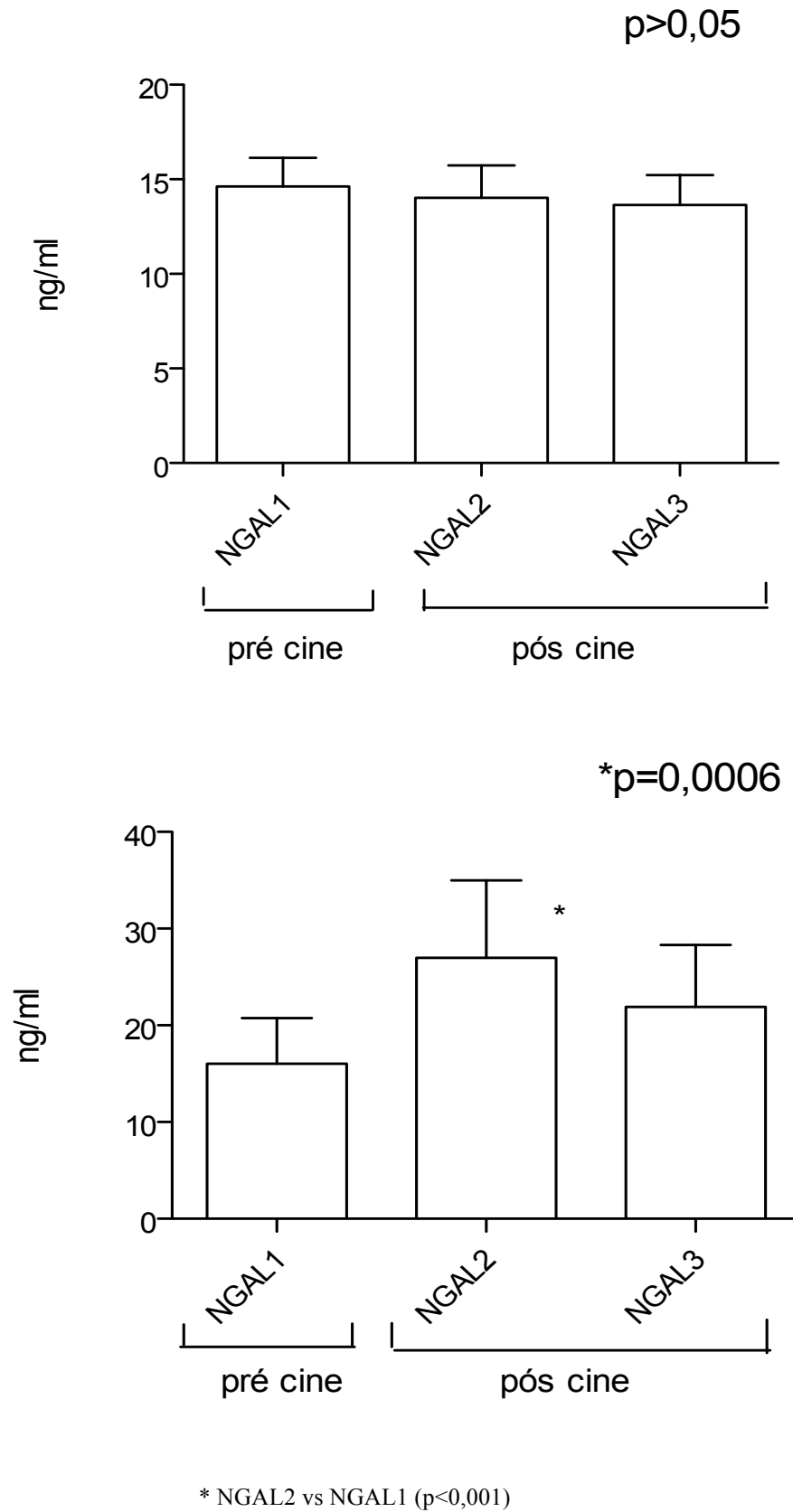


TABELA 8 Possíveis pontos de corte para diferença absoluta entre NGALu₂ e NGALu₁, com suas respectivas sensibilidade e especificidade

NGALu ₂ - NGALu ₁ (absoluto)	Sensibilidade	Especificidade
-73,1	100,0%	0,0%
-58,45	100,0%	1,0%
-42	100,0%	1,9%
-36,75	100,0%	2,9%
-32,5	100,0%	3,9%
-27,2	100,0%	4,9%
-22,15	100,0%	5,8%
-19,45	100,0%	6,8%
-18,25	100,0%	7,8%
-17,9	100,0%	8,7%
-16,65	100,0%	9,7%
-15,55	100,0%	10,7%
-15	100,0%	11,7%
-13,9	100,0%	12,6%
-12,7	100,0%	13,6%
-11,95	100,0%	14,6%
-11,3	100,0%	15,5%
-10,85	100,0%	16,5%
-10,65	100,0%	17,5%
-10,45	100,0%	18,4%
-10,25	100,0%	19,4%
-9,45	100,0%	20,4%
-8,5	100,0%	21,4%
-8	100,0%	22,3%
-7,65	100,0%	23,3%
-6,65	100,0%	24,3%
-5,55	100,0%	25,2%
-5,25	100,0%	26,2%
-5	100,0%	27,2%
-4,25	95,5%	29,1%
-3,65	95,5%	30,1%
-3,45	95,5%	31,1%
-3,2	95,5%	32,0%
-3	95,5%	34,0%
-2,85	95,5%	36,9%
-2,75	95,5%	37,9%
-2,6	95,5%	38,8%
-2,35	95,5%	39,8%
-2,15	95,5%	41,7%
-2	95,5%	42,7%
-1,85	95,5%	44,7%
-1,6	95,5%	45,6%
-1,35	95,5%	46,6%
-1,15	95,5%	47,6%
-0,95	95,5%	49,5%
-0,8	95,5%	50,5%
-0,65	95,5%	51,5%

-0,55	95,5%	52,4%
-0,4	95,5%	53,4%
-0,25	95,5%	56,3%
-0,15	95,5%	57,3%
-0,05	95,5%	59,2%
0,15	95,5%	62,1%
0,35	90,9%	65,0%
0,45	86,4%	66,0%
0,6	86,4%	68,0%
0,75	86,4%	69,9%
0,85	86,4%	70,9%
0,95	86,4%	71,8%
1,05	81,8%	71,8%
1,15	77,3%	71,8%
1,4	77,3%	72,8%
1,65	77,3%	73,8%
1,75	68,2%	73,8%
1,9	68,2%	74,8%
2,2	68,2%	75,7%
2,6	68,2%	76,7%
3	63,6%	78,6%
3,3	63,6%	79,6%
3,45	59,1%	79,6%
3,85	59,1%	80,6%
4,25	54,5%	80,6%
4,45	54,5%	81,6%
4,8	54,5%	82,5%
5,1	54,5%	83,5%
5,3	54,5%	84,5%
5,55	50,0%	85,4%
6	50,0%	86,4%
6,35	50,0%	87,4%
6,45	50,0%	88,3%
6,6	45,5%	88,3%
6,95	40,9%	88,3%
7,25	40,9%	89,3%
7,45	40,9%	90,3%
7,7	40,9%	91,3%
8,55	40,9%	92,2%
9,35	40,9%	93,2%
9,5	36,4%	93,2%
9,95	31,8%	94,2%
10,85	27,3%	94,2%
11,85	22,7%	94,2%
12,95	18,2%	94,2%
14,5	13,6%	94,2%
16,5	13,6%	95,1%
18,1	9,1%	95,1%
20,3	9,1%	96,1%
22,1	9,1%	97,1%
22,35	9,1%	98,1%
34,1	9,1%	99,0%

60,2	9,1%	100,0%
81,65	4,5%	100,0%
89,6	0,0%	100,0%

TABELA 9 Possíveis pontos de corte para diferença relativa (%) entre NGAL2 e NGAL1, com suas respectivas sensibilidade e especificidade

NGALu ₂ - NGALu ₁ (%)	Sensibilidade	Especificidade
-9,10917	100,0%	52,4%
-6,81284	95,5%	52,4%
-4,32809	95,5%	53,4%
-3,51982	95,5%	54,4%
-3,12299	95,5%	55,3%
-2,18889	95,5%	56,3%
-1,5772	95,5%	57,3%
-1,5524	95,5%	58,3%
-0,77519	95,5%	59,2%
1,06383	95,5%	62,1%
2,545311	95,5%	64,1%
3,28871	90,9%	64,1%
3,632046	90,9%	65,0%
4,949818	90,9%	66,0%
7,85473	86,4%	66,0%
10,39011	86,4%	67,0%
11,61276	81,8%	67,0%
12,61905	77,3%	67,0%
13,93162	77,3%	68,0%
15,35744	72,7%	68,0%
16,74633	72,7%	68,9%
17,58242	72,7%	69,9%
20,53351	72,7%	70,9%
23,7671	68,2%	70,9%
24,66216	68,2%	71,8%
28,80901	63,6%	71,8%
32,97568	63,6%	72,8%
34,16667	63,6%	73,8%
35,22152	63,6%	74,8%
35,57866	59,1%	74,8%
36,90476	59,1%	75,7%
38,13159	59,1%	77,7%
42,16089	59,1%	78,6%
46,95752	59,1%	79,6%
47,8532	59,1%	80,6%
53,28295	59,1%	81,6%
59,53013	54,5%	81,6%
61,2383	54,5%	82,5%
62,59747	50,0%	82,5%
63,97331	50,0%	83,5%
65,41824	50,0%	84,5%
68,92131	45,5%	84,5%

72,16504	45,5%	85,4%
74,26761	40,9%	85,4%
78,65836	40,9%	86,4%
88,59651	40,9%	87,4%
97,93814	40,9%	88,3%
111,9048	36,4%	88,3%
125,1401	36,4%	89,3%
127,521	36,4%	90,3%
130,9524	36,4%	91,3%
135,5346	36,4%	92,2%
138,0987	36,4%	93,2%
143,1438	36,4%	94,2%
150,1035	31,8%	94,2%
159,8861	27,3%	94,2%
176,8775	27,3%	95,1%
188,8715	22,7%	95,1%
195,6897	22,7%	96,1%
226,6667	22,7%	97,1%
260,1004	18,2%	97,1%
268,4337	13,6%	97,1%
279,2623	9,1%	97,1%
314,2623	4,5%	97,1%
378,6957	0,0%	97,1%
460,047	0,0%	98,1%
614,2546	0,0%	99,0%
726,8065	0,0%	100,0%

Anexo 3 Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada “**Variações de NGALu na injúria renal aguda (fases 1 e 2 do *Acute Kidney Injury Network*)**”, sob a Responsabilidade dos pesquisadores: Prof Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, Denis Fabiano de Souza, Roberto Vieira Botelho e Walter Cury Anna Júnior, um protocolo de pesquisa que avalia a sua função renal após o uso do contraste radiológico, que é usado no cateterismo cardíaco rotineiramente que o senhor(a) irá se submeter, estamos buscando identificar as possíveis alterações da função renal que podem ocorrer após o cateterismo, nesta pesquisa estamos utilizando dois exames sanguíneos para esta avaliação, a fim de verificar se há diferença significativa entre esses dois exames.

Na sua participação você irá autorizar a coleta de dados de sua história clínica, coleta de sangue e seus hábitos diários, bem como autorizar, uma coleta 5 ml de sangue na sua chegada, (antes do cateterismo), outra quatro horas após o exame, 48 horas (dois dias) após o cateterismo e a última coleta de 5 ml de sangue sete dias depois do procedimento, não tendo nenhum gasto financeiro por isso.

Você não será identificado, apenas terá um código. Esses resultados serão publicados e você continuará com a sua identidade preservada.

O cateterismo cardíaco é um procedimento indicado por seu médico e realizado pela equipe do Instituto do Coração do Triângulo, sendo devidamente explicado por estes quais são os seus riscos e benefícios e não é o objeto dessa pesquisa.

Benefícios

Não existem benefícios diretos pela sua participação nesta pesquisa. Entretanto, os resultados serão usados para avaliações científicas que podem contribuir para o aumento do conhecimento dentro da comunidade médica, e de melhores opções de procedimento para o tratamento da doença coronariana arterial, bem como, prevenindo danos ao sistema renal.

Confidencialidade

Sua privacidade é considerada importante. A análise e coleta de dados de estudos médicos estão sob controle de leis de proteção de privacidade internacionais e nacionais. Esta pesquisa poderá ser publicada e mesmo assim sua identidade continuará anônima.

Compensação

Você não receberá nenhum pagamento por participar desta pesquisa.

Participação Voluntária

Sua participação é inteiramente voluntária. Se decidir não participar, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito e seu acesso não será negado a outros tratamentos. Você pode decidir interromper sua participação em qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios.

Riscos

Na sua participação você poderá apresentar hematomas referente às coletas de sangue não há nenhum outro risco pela participação nessa pesquisa.

Interrupção

Você é livre para deixar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor(a), caso não queira participar seus dados não serão publicados, também poderá ser interrompido, caso não seja cumprido o protocolo conforme a proposta do estudo. Uma via original deste Termo de Consentimento livre e Esclarecido ficará com o senhor(a)

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor(a) poderá entrar em contato com o Enfº Denis Fabiano de Souza, pelo telefone (34) 9667-9668 no Instituto do Coração do Triângulo, localizado na Avenida Getúlio

Vargas, 161, telefone (34) 3236-7888, na cidade de Uberlândia-MG, Dr. Roberto Vieira Botelho(34)3236-7888, Prof Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho (34)3211-8545 e Walter Cury Anna Júnior (34)3235-7707

Para esclarecimento de dúvidas quanto a pesquisa você pode procurar o Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos CEP/UFU situado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica- Uberlândia-MG, CEP 38408-100; fone 34-3239-4131.

Se você tiver qualquer dúvida sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia no endereço citado acima.

Eu _____, aceito participar do projeto acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa.

Assinatura do responsável legal.

Assinatura do responsável pelo termo

Data____/____/____

ANEXO 4 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 944/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
380/10

Projeto Pesquisa: Avaliação precoce da injúria renal em pacientes com função renal normal submetidos a estudos angiográficos: Comparativo de NGAL e creatinina.

Pesquisador Responsável: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O projeto de pesquisa não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

DATA DE ENTREGA DO RELATÓRIO FINAL: OUTUBRO DE 2011.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO.

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 19 de Novembro de 2010.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto.