Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Correlação e prognóstico da lesão renal aguda decorrente de pancreatite aguda grave

Gama-DF
2021

CAROLINA MENDONÇA COSTA

RAFAELA MOREIRA DE SOUZA HONÓRIO

Correlação e prognóstico da lesão renal aguda decorrente de pancreatite aguda grave

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Me. Denis Carvalho Parry

Gama-DF
2021

H774c

Honório, Rafaela Moreira de Souza.
Correlação e prognóstico da lesão renal aguda decorrente de pancreatite aguda grave / Rafaela Moreira de Souza Honório, Carolina Mendonça Costa. – 2021.

27 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.
Orientação: Prof. Me. Denis Carvalho Parry.

1. Pancreatite aguda grave. 2. Lesão renal aguda. 3. Diagnóstico. I. Costa, Carolina Mendonça. II. Título.

CDU: 6

CAROLINA MENDONÇA COSTA
RAFAELA MOREIRA DE SOUZA HONÓRIO

Correlação e prognóstico da lesão renal aguda decorrente de pancreatite aguda grave

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Me. Denis Carvalho Parry

Gama, 10 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Me. Denis Carvalho Parry
Orientador

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura
Examinador

À Deus e às nossas famílias.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus, por ter nos guiado até aqui e abençoado nossa amizade.

Agradecemos às nossas famílias por todo amor e por sempre nos apoiarem e nos incentivarem a correr atrás de nossos sonhos.

Um agradecimento especial ao nosso querido orientador Dr. Denis Carvalho Parry, que nos cativou desde a primeira aula ministrada para nossa turma. Por todo suporte, atenção e confiança em nós.

Por fim, agradecemos aos nossos amigos que sempre estiveram dispostos a nos ajudar. E a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigada.

RESUMO

A lesão renal aguda é uma complicação comum da pancreatite aguda grave e está altamente relacionada a piores prognósticos nesses pacientes. A fisiopatologia envolvida na correlação das patologias ainda não está totalmente elucidada. Entretanto, estudos apontam fatores determinantes nesse processo, como a cascata de citocinas desencadeada pela Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e a liberação de amilase pancreática na pancreatite aguda. Ademais, são vários os fatores de risco e fatores de agravamento que contribuem para o prognóstico de cada caso, como síndrome compartimental abdominal e doenças crônicas, respectivamente. Dessa forma, considerando as altas taxas de mortalidade dessa condição e a escassez de estudos de boa qualidade acerca do tema, o presente estudo será realizado através de uma revisão de literatura, e terá como objetivo discutir a relação entre as patologias, os fatores de risco, os marcadores diagnósticos e prognósticos, incluindo sua temporalidade, a fim de se realizar manejo terapêutico mais adequado para a condição e, consequentemente, proporcionar um prognóstico mais favorável.

Palavras-chave: Pancreatite Aguda Grave. Lesão Renal Aguda. Diagnóstico. Biomarcadores. Prognóstico.

ABSTRACT

Acute kidney injury is a common complication of severe acute pancreatitis and is highly related to worse prognosis in these patients. The pathophysiology involved in the correlation of pathologies is not yet fully understood. However, studies point to determining factors in this process, such as the cascade of cytokines triggered by the Systemic Inflammatory Response Syndrome and the release of pancreatic amylase in acute pancreatitis. In addition, there are several risk factors and worsening factors that contribute to the prognosis of each case, such as abdominal compartment syndrome and chronic diseases, respectively. Thus, considering the high mortality rates of this condition and the scarcity of good quality studies on the subject, the present study will be carried out through a literature review, and will aim to discuss the relationship between pathologies, risk factors, diagnostic and prognostic markers, including their temporality, in order to perform the most appropriate therapeutic management for the condition and, consequently, provide a more favorable prognosis.

Keywords: Severe Acute Pancreatitis. Acute Kidney Injury. Diagnosis. Biomarkers. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores fisiopatológicos que influenciam o desenvolvimento de LRA na PAG.....19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificações da Lesão Renal aguda..... 14
Tabela 2 – Sistema de classificação de gravidade Apache II 15
Tabela 3 – Critérios de Ranson 16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN	*Acute Kidney Injury Network*[1]
AST	Aspartato aminotransferase
BUN	Nitrogênio ureico sérico
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
Cr	Creatinina
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GB	Global de leucócitos
Ht	Hematócrito
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
K	Potássio
KDIGO	*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*[2]
KIM-1	Molécula de Injúria Renal 1
LDH	Desidrogenase láctica
LRA	Lesão Renal Aguda
Na	Sódio
NGAL	Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica
PAG	Pancreatite Aguda Grave
PAM	Pressão arterial média
pH art	pH arterial
PO2	Pressão parcial do oxigênio no sangue arterial

[1] Acute Kidney Injury Network = Rede de Lesões Renais Agudas (tradução dos autores)
[2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes = Doença renal: melhorando os resultados globais (tradução dos autores)

RIFFLE	*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage*[3]
SatO2	Saturação de oxigênio
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TFG	Taxa de filtração glomerular
T retal	Temperatura retal
TSR	Terapia de substituição renal
Ur	Uréia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

[3] Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage = Risco, Lesão, Falha, Perda, Estágio Final (tradução dos autores)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13
2. DESENVOLVIMENTO 17
2.1. Métodos 17
2.2. Resultados e Discussão 18
3. CONCLUSÃO 23
REFERÊNCIAS 25

1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum da Pancreatite Aguda Grave (PAG), ocorrendo em até 70% dos casos. Dentre os pacientes com PAG, o risco de morte é duplicado naqueles que desenvolvem LRA, demonstrando então que a ocorrência desse quadro supõe uma alta mortalidade e um prognóstico sombrio (WAJDA *et al.,* 2019).

A LRA, de acordo com Yu *et al.* (2019), tem como definição a redução da função renal em horas ou dias e está relacionada principalmente com a diminuição do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário. Segundo Zhou *et al.* (2015), outra forma de definição da LRA seria o aumento absoluto da creatinina sérica de maior ou igual a 0,3 mg / dl (≥26,4 µmol/l) e um aumento percentual da creatinina sérica maior ou igual a 50% em 48 horas, ambos medidos preferencialmente 2 dias antes da admissão na UTI. São vários os fatores etiológicos da LRA, como cirurgias de grande porte, sepse, baixo débito cardíaco, hipovolemia (WAJDA *et. Al.* 2019).

Os indicadores laboratoriais e clínicos para o diagnóstico e estadiamento de LRA são a creatinina sérica, débito urinário e taxa de filtração glomerular. Para tanto, utiliza-se os escores de classificação de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage*), AKIN *(Acute Kidney Injury Network*) e KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). Todos os critérios classificatórios necessitam de uma alteração de creatinina ou do débito urinário ao longo do tempo, logo, o diagnóstico de LRA é retrospectivo. Tais escores apresentam-se como bons preditores de mortalidade em pacientes graves, não havendo diferença entre a capacidade de predição de óbito entre eles (LEVI *et al.,* 2013).

Tabela 1- Classificações da Lesão Renal aguda

RIFLE	AKIN	KDIGO
Risco ↑ na Cr > 1,5x o basal ↓ na TFG > 25% Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 6 horas	**Estágio 1** ↑ na Cr ≥ 0,3 mg/dL ↑ na Cr > 1,5 – 2x o basal Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 6 horas	**Estágio 1** ↑ na Cr ≥ 0,3 mg/dL ↑ na Cr > 1,5 – 1,9x o basal Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 6 horas
Lesão ↑ na Cr > 2x o basal ↓ na TFG > 50% Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 12 horas	**Estágio 2** ↑ na Cr > 2 – 3x o basal Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 12 horas	**Estágio 2** ↑ na Cr > 2 – 2,9x o basal Débito urinário: < 0,5 mL/kg/h por mais que 12 horas
Falência ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL com↑aguda > 0,5 mg/dL ou ↓ na TFG > 25% Débito urinário: < 0,3 mL/kg/h por mais que 24 horas ou anúria por 12 horas	**Estágio 3** ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL com ↑ aguda > 0,5 mg/dL TSR < 0,3 mL/kg/h por mais que 24 horas ou anúria por 12 horas	**Estágio 3** ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL TSR < 0,3 mL/kg/h por mais que 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda de função (loss): perda de função renal por mais de 4 semanas	-	-
Doença renal em estágio terminal (end-stage renal disease): necessidade de diálise por mais de 3 meses	-	-

Fonte: Adaptado de MARINO; BRANDÃO NETO. Lesão renal aguda. In: VELASCO *et al*. Medicina de emergência: abordagem prática, 2019. p. 1119.
Nota: Cr = creatinina. TSR = terapia de substituição renal.

Já a pancreatite aguda, que embora seja uma doença de evolução benigna, em alguns casos pode evoluir para PAG. Esta patologia é definida como a "presença de insuficiência orgânica

persistente ou progressiva e/ou complicações pancreáticas locais" (PEZZILLI *et al.,* 2015, p.532). É um distúrbio inflamatório que decorre da ativação prematura de enzimas pancreáticas e corrobora para uma resposta inflamatória intrapancreática. A pancreatite aguda é classificada através de critérios de pontuação como APACHE II e os critérios de Ranson. Dessa forma, a pancreatite aguda é definida como PAG ao atingir pontuações superiores a 8 no APACHE II, e 3 no escore Ranson, além da falência de mais de um órgão ou complicações locais (ZHOU *et al.,* 2015).

Tabela 2 - Sistema de classificação de gravidade Apache II

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
$SatO_2$	> 499	350-499	200-349		< 200				
$SiFiO_2$ ≥0,5 $SiFiO_2$ ≤ 0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Soma de pontos (A)= 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores.									

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)	ÍNDICE DA IDADE (C)
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora	Idade em anos: <45 anos: 0 pontos 45-54: 2 pontos 55-64: 3 pontos 65-74: 5 pontos ≥75: 6 pontos
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual	

CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)
Comorbidades: - Sem história de condições crônicas: 0 pontos - Com história de condições crônicas, se o doente for admitido após cirurgia eletiva: 2 pontos - Com história de condições crônicas, se o doente for admitido por cirurgia de urgência ou por outro motivo: 5 pontos
ESCORE APACHE II= Somatório de A+ B+ C+ D

Fonte: Adaptado de KNAUS e*t al*. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care Medicine, 1985.

Nota: T retal = temperatura retal. PAM = pressão arterial média. FC = frequência cardíaca. FR = frequência respiratória. SatO2 = saturação de oxigênio. pH art = pH arterial. Na = sódio plasmático; K= potássio plasmático. Cr = creatinina. Ht = hematócrito. GB = global de leucócitos.

Tabela 3 - Critérios de Ranson

Ranson (causa alcoólica ou outra)	Ranson (causa biliar)
Na admissão	**Na admissão**
Idade > 55 anos	Idade > 70 anos
GB > 16 000/mm³	GB > 18 000/mm³
LDH > 350 U/l	LDH > 250 U/l
AST > 250 U/l	AST > 250 U/l
Glicemia > 200 mg/dl	Glicemia > 220 mg/dl
Às 48 h	**Às 48 h**
Queda do hematócrito > 10%	Queda do hematócrito > 10%
Aumento do BUN > 5 mg/dl	Aumento do BUN > 2 mg/dl
Cálcio < 8 mg/dl	Cálcio < 8 mg/dl
PO^2 < 60 mmHg	PO^2 < 60 mmHg
Déficit de bases > 4 mEq/l	Déficit de bases > 5 mEq/l
Perda de fluidos > 6L	Perda de fluidos > 4L
Cada item vale 1 ponto (0 a 11 pontos)	

Fonte: Adaptado de FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT. Sleisenger, Marvin *et al*. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 9ª edição, 2010.
Nota: GB = global de leucócitos. LDH = desidrogenase láctica. AST = aspartato aminotransferase. BUN = uréia sérica. PO2 = pressão parcial do oxigênio no sangue arterial.

As principais causas de PAG são cálculos biliares e alcoolismo. Causas mais raras incluem hipertrigliceridemia, complicação pós colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), doenças autoimunes, trauma, infecções, reações adversas a medicamentos ou distúrbios genéticos (FERREIRA *et al.,* 2015). Idade avançada, valores elevados de creatinina, hipoalbuminemia, oligúria ou maior gravidade da LRA poderia definir um subgrupo de pacientes com maior risco (GUTIÉRREZ *et al.,* 2013).

Outros fatores que estão associados à LRA na PAG podem incluir microangiopatias trombóticas, reações adversas a medicamentos, hipertrigliceridemia, ou a morte celular apoptótica dos túbulos renais causada pelo acúmulo de fosfolipase A2 liberada no curso da pancreatite (WADJA *et al.,* 2019).

O diagnóstico precoce deste quadro é imprescindível e deve ser realizado anteriormente à disfunção tubular a fim de evitar a progressão para LRA estabelecida. Dessa forma, além dos critérios diagnósticos e classificatórios já citados, estudos identificaram alguns marcadores promissores que se alteram antes da piora da função glomerular com capacidade de predição de

desfechos desfavoráveis, como a lipocalina associada à aelatinase neutrofílica (NGAL) e a interleucina 6 (IL-6) (PETEJOVA; MARTINEK, 2013).

O trabalho tem como objetivo revisar a LRA decorrente da PAG, a fim de relacionar as duas patologias, identificando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o prognóstico desses pacientes. Secundariamente, analisar os fatores que contribuem para um desfecho desfavorável do quadro, além de discutir os marcadores prognósticos, incluindo sua sensibilidade, especificidade e tempo de surgimento.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Métodos

O trabalho consistiu em uma revisão narrativa de literatura, e a pesquisa foi elaborada em duas etapas. Foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, The Cochrane Library e SCIELO durante os meses de agosto a novembro de 2020. Na primeira etapa, os descritores empregados foram: “severe acute pancreatitis” AND “acute kidney injury”, a fim de encontrar a correlação das patologias. Em segunda busca foi adicionado AND “prognosis”, com o objetivo de especificar o prognóstico deste quadro. Os filtros de ambas etapas incluíam: "texto completo", "ensaios clínicos randomizados", "metanálises", "revisão sistemática" e "revisão de literatura". Não houve restrição por data de publicação.

Os critérios utilizados para elegibilidade foram: tratar-se de artigos originais, relevantes para embasamento do tema relacionado com PAG e LRA, ter resumo completo na base de dados, nos idiomas em português, inglês ou espanhol. Em contrapartida, os critérios utilizados para exclusão foram: artigos duplicados, relatos de casos, pesquisas exclusivamente em animais, relatos de experiências e resumos de congressos.

Inicialmente, foram encontrados no PubMed/MEDLINE 717 trabalhos científicos no total com os descritores “severe acute pancreatitis” AND “acute kidney injury”. Quando adicionado o terceiro descritor "prognosis", a quantidade de artigos reduziu para 64. No LILACS, nenhum artigo foi encontrado com esses descritores. Por fim, na plataforma SCIELO, foram encontrados 3 artigos, que não atendiam ao critério de inclusão de relevância ao tema estudado.

Das 64 produções selecionadas, 32 atenderam ao critério de inclusão. Desses, 5 eram duplicados, motivo pelo qual foram excluídos, restando 27 trabalhos. Após a leitura dos títulos e resumos das produções, 7 foram excluídos por não responderem à questão norteadora desse estudo. Sendo assim, restaram 20 trabalhos que passaram a compor o acervo de análise deste estudo de revisão narrativa.

Não houve conflitos de interesse, nem financiamento para o estudo.

2.2. Resultados e Discussão

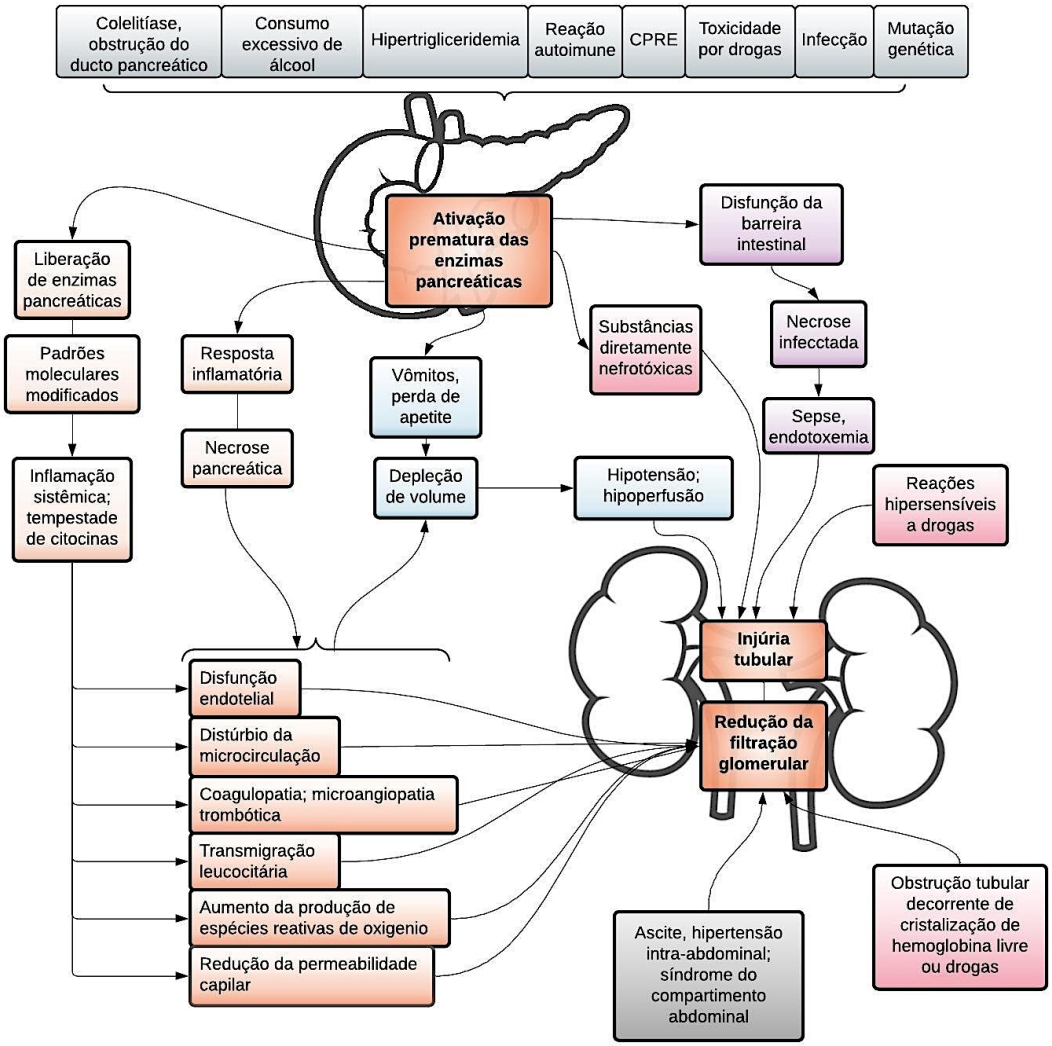
A PAG se desenvolve em cerca de 20% dos pacientes com pancreatite aguda e pode estar associada à insuficiência de múltiplos órgãos. A LRA é uma complicação frequente da PAG e se desenvolve tardiamente no curso da doença, geralmente após a falência de outros órgãos. Ela carrega um prognóstico desfavorável, especialmente se a terapia de substituição renal for necessária, com taxas de mortalidade superiores a 75% (NASSAR; QUNIBI, 2019).

A fisiopatologia do desenvolvimento da LRA em pacientes com PAG envolve a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Nessa condição, ocorre liberação de toxinas, radicais livres, citocinas e outros mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, que levam ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, disfunção endotelial e, consequentemente, hipovolemia (WU *et al*., 2014). Além disso, sintomas clássicos no quadro de pancreatite, como vômitos e perda de apetite, agravam ainda mais essa perda volêmica (WADJA *et al*., 2019).

Ademais, ocorre a liberação de amilase pancreática pelo pâncreas lesado, de forma a comprometer a microcirculação dos rins, reduzindo a pressão de perfusão renal e,

consequentemente, promovendo lesão renal (PETEJOVA; MARTINEK, 2013). A hipoperfusão renal também é induzida pelo aumento da pressão intra-abdominal decorrente de ascite ou hemorragia, levando ao desenvolvimento da síndrome do compartimento abdominal (PITCHUMONI; PATEL; SHAH, 2005).

Figura 1 – Fatores fisiopatológicos que influenciam o desenvolvimento de LRA na PAG



Fonte: Adaptado de WAJDA, Justyna *et al*. Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis, 2019.

Outros fatores que estão associados à LRA na PAG podem incluir microangiopatias trombóticas, reações adversas a medicamentos, hipertrigliceridemia, ou a morte celular apoptótica dos túbulos renais causada pelo acúmulo de fosfolipase A2 liberada no curso da pancreatite (WADJA *et al.*, 2019).

No cenário contemporâneo o diagnóstico da LRA decorrente de PAG segue os critérios de RIFFLE, KDIGO e AKIN. A avaliação por meio de biomarcadores urinários convencionais têm sido insensível e inespecífica, como exemplo dos cilindros, excreção fracionada de sódio, filtros de alto peso molecular, proteínas de peso e proteínas tubulares (DEVARAJAN, 2007).

No entanto, estudos recentes sugerem alguns biomarcadores promissores, como concentrações urinárias de NGAL, KIM-1, cistatina C, procalcitonina, IL-6 e IL-18 que podem auxiliar no diagnóstico precoce de LRA (PETEJOVA; MARTINEK, 2013).

A NGAL é uma proteína predominantemente sintetizada em neutrófilos ativados. Está expressa em diversos tecidos humanos e tem sua concentração elevada a partir da lesão epitelial, com ampla associação ao aumento da creatinina (WU *et al*., 2014). A NGAL circulante é filtrada através da barreira glomerular e reabsorvida nos túbulos pelo processo de endocitose (VELASCO; BRANDÃO NETO; SOUZA, 2019).

Em estudo prospectivo realizado por Mishra *et al.* (2005), crianças submetidas a procedimento de circulação extracorpórea foram monitoradas, de forma que 28% desenvolveram LRA. O diagnóstico desse quadro utilizando creatinina sérica foi possível apenas 1 a 3 dias após o procedimento. Em contraste, a NGAL apresentou aumento após 2 a 6 horas, indicando ser um marcador precoce de lesão tecidual renal.

A KIM-1 é uma proteína transmembrana expressa em células do túbulo proximal (HAN *et al*., 2002). De acordo com Devarajan (2007), esse biomarcador apresenta uma vantagem sobre a NGAL pois é específico para lesão renal isquêmica ou nefrotóxica, mecanismos envolvidos na LRA decorrente da PAG. Dessa forma, KIM-1 e NGAL devem ser avaliadas em conjunto, sendo a NGAL mais sensível inicialmente e a KIM-1 mais específica posteriormente.

Já a cistatina C é um inibidor da protease de cisteína sintetizada por todas as células nucleares e liberada em taxas constantes (WU *et al*., 2014). É livremente filtrada pelo glomérulo, reabsorvida pelo túbulo proximal, e não excretada. Como consequência, a elevação urinária desse marcador reflete lesão epitelial (VELASCO; BRANDÃO NETO; SOUZA, 2019). Quando comparada a creatinina, a cistatina C apresenta melhores resultados por não sofrer alterações pela idade, sexo, raça ou massa muscular, além de indicar a LRA em 1 a 2 dias antes do aumento da creatinina (DEVARAJAN, 2007).

A expressão urinária da cistatina C é mais precoce e sensível quando comparada à cistatina C sérica. Em contrapartida, a concentração sérica sofre alterações conforme a taxa de filtração glomerular (TFG) e torna-se detectável em situações em que a creatinina não se elevaria (MARINO; BRANDÃO NETO, 2019).

Já em comparação com a NGAL, segundo Devarajan (2007), um estudo prospectivo demonstrou que a elevação da cistatina C é um pouco mais tardia a partir da lesão tecidual, sendo o aumento da NGAL após 2h, enquanto o aumento de cistatina C foi após 12 horas. Entretanto, a cistatina C apresenta uma vantagem nesta comparativa, apresentando maior disponibilidade comercial com um ensaio imunonefelométrico padronizado, que é automatizado e fornece resultados em minutos.

De acordo com os estudos de Huang *et al.* (2013), outro marcador relevante é a procalcitonina, um precursor de aminoácidos do hormônio calcitonina produzido na tireoide. Foi recentemente apresentada como um marcador diagnóstico de infecção bacteriana sistêmica e sepse, que são as principais causas de LRA. Comumente seus níveis são elevados de forma precoce, sensível e específica em pacientes com PAG e tem valor potencial na avaliação da gravidade e prognóstico.

A IL-6 e a IL-18 são citocinas pró inflamatórias induzidas e clivadas no túbulo proximal (DEVARAJAN, 2007). Para Wu *et al.* (2014), as citocinas também são biomarcadores potenciais,

que se elevam precocemente na LRA isquêmica, além de serem amplamente acessíveis na prática da UTI.

A grande tendência é a utilização combinada da classificação clínica com a dosagem dos novos biomarcadores. No entanto, a maioria deles não está amplamente disponível e os testes para sua detecção são complexos (MARINO; BRANDÃO NETO, 2019).

Além dos biomarcadores, outro método complementar importante para o diagnóstico precoce é o uso da ultrassonografia renal com *doppler*, capaz de indicar o Índice de Resistividade Renal (IRR), que reflete a redução da velocidade do fluxo sanguíneo local. Um IRR alto no momento da admissão à UTI foi um preditor significativo para o desenvolvimento de IRA grave durante a primeira semana, sendo capaz de prever a LRA em pacientes com PAG (BUSH *et al.,* 2020).

O prognóstico deste quadro é fortemente influenciado pelo momento do diagnóstico. Entretanto, outros fatores também o determinam, como idade, raça, sexo, etnia, massa corporal, genética, gravidade na admissão, etiologia e extensão da PAG e modalidade de tratamento (PITCHUMONI; PATEL; SHAH, 2005).

Nos estudos de Tran *et al.* (1993) foram analisados 267 pacientes com PAG, em que 16% desenvolveram LRA e, destes, 81% vieram a óbito. Em análise retrospectiva, concluiu-se que há ampla associação da mortalidade com a presença de doença crônica, insuficiências de outros órgãos ou complicações locais, como necrose peripancreática, pseudocisto ou abscesso.

Em uma análise mais recente, realizada por Kumar *et al.* (2012), 72 pacientes com PAG foram acompanhados, em que 14 (19,4%) evoluíram com LRA. Dos pacientes com LRA, 9 (64,2%) desenvolveram um quadro de choque, 10 (71,4%) evoluíram com sepse e 8 (57,1%) vieram a óbito.

Já no estudo de Zhou *et al.* (2015), dentre uma totalidade de 414 pacientes com PAG, 287 (69.3% de 414) apresentaram LRA, na qual 24%, 26.5% e 49.5% foram classificados em AKIN 1, AKIN 2 e AKIN 3, respectivamente. Dos pacientes com LRA, 129 (44,9% de 287) vieram a óbito,

na qual a maioria apresentava associação de outros fatores de mau prognóstico, como hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, doença hepática crônica, sepse, doença renal crônica, síndrome compartimental abdominal e tempo prolongado de internação na UTI.

A interpretação e comparação entre os estudos são enigmáticas, em virtude das dissimilaridades entre as populações em análise, critérios para inclusão dos pacientes, e diferentes escores utilizados para diagnóstico, por exemplo, RIFFLE, KDIGO ou AKIN (TRAN *et al*., 1993). Outrossim, já são bem elucidados os fatores de risco que corroboram para um pior prognóstico nos casos de LRA isolada. Entretanto, nos casos de LRA decorrente de PAG a importância relativa dos fatores de risco no desenvolvimento e mortalidade ainda não está clara (WADJA *et al.*, 2019).

Em suma, as pesquisas demonstram que o desfecho do quadro desses pacientes é extremamente cauteloso, especialmente se a TSR for necessária, indicando que mais ênfase deve ser dada à prevenção da LRA (TRAN *et al.,* 1993).

Para um melhor prognóstico do quadro, é preciso fazer um diagnóstico precoce e uma abordagem multidisciplinar. O manejo adequado envolve cuidados de suporte, com administração de fluídos intravenosos, analgésicos e encaminhamento para UTI. Ademais, deve-se monitorar rigorosamente a função renal por meio da dosagem de eletrólitos, ureia, creatinina e biomarcadores. Também é de extrema importância fazer a monitorização da pressão intra-abdominal, a fim de evitar a síndrome compartimental. Ainda, em alguns casos há necessidade de TSR (NASSAR; QUNIBI, 2019).

3. CONCLUSÃO

A LRA é uma complicação comum da PAG, sendo bem reconhecida atualmente como um mau prognóstico. Ainda não existem parâmetros que definam os pacientes com maior probabilidade de desenvolver o quadro. Dessa forma, é imprescindível o conhecimento da

fisiopatologia e diagnóstico de LRA decorrente de PAG a fim de melhorar o desfecho desses pacientes.

A fisiopatologia pode ser resultado de hipoxemia, liberação de amilase pancreática do pâncreas lesado com comprometimento da microcirculação renal, diminuição da pressão de perfusão renal devido à síndrome do compartimento abdominal, hipertensão intra-abdominal e hipovolemia.

O desenvolvimento desse estudo possibilitou-nos de observar que muitos são os desafios quanto ao diagnóstico, uma vez que grande parte dos biomarcadores laboratoriais não está amplamente disponível. Entretanto, quando acessíveis, devem ser dosados, tendo em vista que há evidências relevantes que demonstram sua importância para o diagnóstico precoce. É importante salientar que o momento do diagnóstico influencia fortemente o prognóstico, portanto, este deve ser feito de imediato.

Recomenda-se que os biomarcadores sejam avaliados em conjunto com a classificação clínica. Os marcadores mais promissores no cenário contemporâneo incluem a NGAL, KIM-1, cistatina C, procalcitonina, IL-6 e IL-18. Já a classificação clínica segue os critérios de RIFFLE, KDIGO e AKIN, que avaliam as alterações de creatinina e do débito urinário ao longo do tempo.

Outra dificuldade encontrada no decorrer desse estudo foi quanto aos fatores de risco que corroboram para um pior prognóstico, uma vez que ainda não são reconhecidos, o que indica necessidade de mais estudos acerca do assunto.

Por fim, este estudo aponta que, apesar das dificuldades, faz-se necessário o reconhecimento precoce da LRA decorrente de PAG, que é uma condição importante de saúde pública. Ademais, quando diagnosticado, o quadro deve ser corretamente manejado. Estas medidas em conjunto favorecem o desfecho da doença.

REFERÊNCIAS

BUSH, Nikhil *et al.* **Renal doppler changes in patients with acute pancreatitis: A prospective study.** Pancreatology, v. 20, n. 7, p. 1275-1280, 2020.

DEVARAJAN, Prasad. **Emerging biomarkers of acute kidney injury.** Contributions to nephrology, v. 156, p. 203-212, 2007.

FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence; BRANDT, Lawrence. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. 9ª edição. Filadélfia: Saunders, 2010.

FERREIRA, Alexandre de Figueiredo *et al.* **Acute pancreatitis gravity predictive factors: Which and when to use them?**. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 207-211, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0102-67202015000300016. Acesso em 17 set. 2020.

GUTIÉRREZ, Manuel *et al.* **Características y valor pronóstico del fracaso renal agudo en la pancreatitis aguda grave.** Medicina Clínica, v. 115, p. 721–725, 2013.

HAN, Won *et al.* **Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury**. Kidney international, v. 62, 2002.

HUANG, Hua-Lan *et al*. **Procalcitonin Levels Predict Acute Kidney Injury and Prognosis in Acute Pancreatitis: A Prospective Study.** Journal plos one v. 8, n.12, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862675/. Acesso em: 17 set. 2020.

KNAUS, William *et al.* **APACHE II: a severity of disease classification system.** Critical care medicine, v.14, 1985.

LEVI, Talita Machado *et al*. **Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto a capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves.** Revista brasileira de terapia intensiva, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 290-296, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbti/v25n4/0103507x-rbti-25-04-0290.pdf. Acesso em: 10 ago. 2020.

MARINO, Lucas; BRANDÃO NETO, Rodrigo. Lesão renal aguda. *In:* VELASCO, Irineu *et al.* **Medicina de emergência: abordagem prática**. 14ª edição. São Paulo: Manole, 2019. p. 1118-1131.

MISHRA, Jaya *et al.* **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery.** Lancet, Londres, v. 365, 2005.

NASSAR, Tareq; QUNIBI, Wajeh. **AKI Associated with Acute Pancreatitis**. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 14, p. 7, 2019.

PETEJOVA, Nadezda; MARTINEK, Arnost. **Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review.** Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc, v. 157, n. 2, 2013. Disponível em: https://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2013/02/03.pdf. Acesso em: 17 set. 2020

PEZZILLI, Raffaele *et al.* **Consensus guidelines on severe acute pancreatitis.** Digestive and Liver Disease, v. 47, p. 532 – 543, 2015.

PITCHUMONI, C. S.; PATEL, N. M.; SHAH, P. **Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them?** Journal of clinical gastroenterology, v. 39, n. 9, p. 798–814, 2005.

TRAN, D. D *et al.* **Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome.** Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 1993.

WAJDA, Justyna *et al*. **Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis.** International journal of molecular sciences v. 20, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696144/. Acesso em: 24 set. 2020.

WU, Congye *et al.* **Hypertriglyceridemia is a Risk Factor for Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis**. Pâncreas v. 43, n.8, 2014.

YU, Luis *et al.* **Insuficiência Renal Aguda.** Brazilian Journal Nephrology, v. 29, 2007. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v29s1dir01.pdf. Acesso em: 27 set. 2020.

ZHOU, Jiaojiao *et al.* **Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis.** Nephrology, v. 20, p. 485-491, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1111/nep.12439. Acesso em: 24 set. 2020.