

# IV SIMPÓSIO

## DE PESQUISA EM CIÊNCIAS MÉDICAS

30 DE NOVEMBRO DE 2018

### Angiopoetina-2 e Lesão Renal Aguda em doentes críticos: diferenças entre pacientes com e sem Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda

Daniele Ferreira de Freitas<sup>1\*</sup>, Alexandre Braga Libório<sup>2</sup>, Camila Barbosa Araújo<sup>3</sup>, Bianca Fernandes Távora Arruda<sup>4</sup>, Leonardo José Monteiro de Macêdo Filho<sup>4</sup>, Vivian Brito Salles<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aluna bolsita do Programa UNIFOR do Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza – Fortaleza-CE;

<sup>2</sup> Professor Doutor do Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza – Fortaleza-CE;

<sup>3</sup> Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Fortaleza – Fortaleza-CE;

<sup>4</sup> Aluno voluntário do Curso de Medicina; Universidade de Fortaleza – Fortaleza-CE;

Email do apresentador: [danieleferreira3@gmail.com](mailto:danieleferreira3@gmail.com)

#### Resumo

**Introdução:** Angiopoetina-2 (AGPT2) é um mediador chave de sobrecarga de fluidos e disfunção de órgãos, especialmente em casos SDRA. Recentemente, tem sido associada à Lesão Renal Aguda. Pretendemos investigar a angiopoetina-2 em pacientes com ou sem SDRA. **Métodos:** Estudo epidemiológico com pacientes criticamente enfermos. Angiopoetina-2 foi coletada nas primeiras 24 horas da admissão em UTI. Lesão Renal Aguda e necessidade por diálise foram os resultados. Análises foram ajustadas e comparadas com características clínicas úteis para estratificação de LRA de risco. **Resultados:** 283 pacientes (50,2% homens) foram incluídos. 109 (38,5%) têm SDRA. Os níveis de admissão de AGPT2 foram maiores em pacientes com SDRA. Embora o AGPT2 estivesse associado à LRA grave em todo o grupo, no grupo sem SDRA, essa associação não foi significativa em pacientes sem SDRA; no entanto, permaneceu fortemente significativo em pacientes com SDRA. Enquanto no grupo não-SDRA, o AGPT2 mostrou apenas uma capacidade discriminatória fraca para prever LRA grave (AUC 0,64); no grupo com SDRA, a ASC foi de 0,81. O NRI contínuo no grupo com SDRA resultante da inclusão do AGPT2 foi de 64,1% ( $p < 0,001$ ) e o IDI foi de 0,057 ( $p = 0,003$ ). **Conclusão:** O AGPT2 está associado à LRA grave e à necessidade de diálise apenas em pacientes com SDRA ou em desenvolvimento, mas não em outros pacientes críticos. Além disso, a adição do AGPT2 a um modelo clínico resulta em melhora significativa na capacidade de prever a LRA grave em um modelo clínico já poderoso apenas para pacientes com SDRA.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal, Unidades de Terapia Intensiva, Doenças Respiratórias

#### Introdução

Angiopietina-2 (AGPT2), um fator de crescimento endotelial que promove infiltração celular polimorfonuclear, induz a apoptose de células endoteliais. Na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a AGPT2 é um dos mais promissores biomarcadores de gravidade e tem sido implicado na patogênese da SDRA (CALFEE et al., 2012; ONG et al., 2010; KÜMPERS e LUKASZ, 2018).

Sugere-se que as alterações hemodinâmicas, neuro-hormonais e inflamatórias mediam a LRA em pacientes com SDRA ou em ventilação mecânica (KOYNER e MURRAY, 2008).

Além disso, medidas específicas, como ventilação pulmonar protetora, podem reduzir a incidência de LRA, apontando para uma relação causal (LAFHEY, KAVANAGH, 2000; FONTANAROSA, 2000).

Devido ao fato de a AGPT2 estar associada tanto com SDRA quanto com LRA, objetiva-se investigar se existe alguma diferença nesta associação e seu uso potencial como biomarcador em pacientes criticamente enfermos com ou sem SDRA.

## Metodologia

### 1. Projeto de estudo, configuração e seleção de pacientes

Estudo prospectivo realizado em três unidades de terapia intensiva (UTI) de um único hospital - Hospital Geral de Fortaleza (Ceará, Brasil) - duas UTIs clínicas com 16 leitos e uma cirúrgica com 8 leitos. Todos os pacientes com idade > 18 anos admitidos entre janeiro/2016 e junho/2017 foram elegíveis. Os pacientes foram recrutados nas primeiras 24 horas de permanência na UTI e foram acompanhados até a alta hospitalar. O conselho de ética em pesquisa da instituição aprovou o estudo. O consentimento informado foi obtido de pacientes ou pais/responsáveis antes da participação no estudo, com consentimento do paciente, quando apropriado.

### 2. Coleta de Dados e Procedimentos de Estudo

Dados demográficos e histórico médico foram registrados para reproduzir o modelo clínico preditivo de LRA, conforme desenvolvido por Malhotra et al. - este modelo apresentou uma AUC de 0,81 na longitudinal de validação externa (MALHOTRA, 2017). Na admissão na UTI, após a obtenção do consentimento informado, o sangue para a medição da AGPT2 foi coletado e centrifugado. O plasma foi dividido em alíquotas para armazenamento a -80 ° C até ser enviado para medição.

### 3. Definições de Lesão Renal Aguda e Definições SRDA

A LRA foi definida de acordo com os critérios do Resultado Global de Melhoria da Doença Renal (KDIGO). (KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ACUTE KIDNEY INJURY, 2012). A SDRA foi definida por uma taxa  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$  com pressão positiva expiratória final (PEEP)  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  na ausência de edema pulmonar cardiogênico (DELONG, DELONG E CLARKE-PEARSON, 1988).

### 4. Medições de biomarcadores

A angiotensina-2 foi medida em duplicata usando um ensaio imunoenzimático (ELISA; R & D Systems, Minneapolis, MN, EUA). O coeficiente de variação interensaio foi de 5,3%.

#### 5. Desfechos

Nosso resultado primário foi LRA grave (estágio 2/3) nos primeiros sete dias de internação na UTI.

#### 6. Análise Estatística

Variáveis contínuas foram comparadas com teste t de duas amostras ou teste de Mann-Whitney, e variáveis dicotômicas, com teste  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher. Para avaliar a associação ajustada entre a AGPT2 e os resultados, foram utilizados modelos de regressão logística.

Os valores de áreas sob a curva (AUC) foram calculados pela AGPT2 e os modelos clínicos e o ponto ideal para angiotensina-2 foram definidos de acordo com o maior índice de Youden, o qual foi calculado por  $[1 - (1 - \text{sensibilidade}) + (1 - \text{especificidade})]$ . Posteriormente, a AGPT2 foi adicionada aos modelos clínicos e a AUC foi comparada usando o método de De-Long (PENCINA, D'AGOSTINO E STEYERBERG, 2011).

Calculamos a melhoria contínua da reclassificação líquida (NRI) e a melhoria integrada da discriminação (IDI) para a AGPT2, em relação a cada resultado, para avaliar seu valor preditivo adicional. O NRI é descrito pela porcentagem de pacientes cuja estratificação melhora pela adição do biomarcador sob avaliação e é determinado pelo cálculo da soma das diferenças nas proporções de pacientes que estão subindo menos a proporção de descida, para os pacientes que desenvolvem o evento, e a proporção de pacientes descendo menos a proporção subindo, para os pacientes que não desenvolvem o evento. A análise dos dados foi realizada utilizando o software SPSS 19.0 para Windows (Chicago, IL, EUA) e R versão 2.14.1 (R Development Core Team, Viena, Áustria).

## **Resultados e Discussão**

### 1. Características de Estudo Longitudinal/Epidemiológicos

Dos 308 pacientes internados na UTI durante o período do estudo e considerados incluídos, 25 foram excluídos pelos seguintes motivos: recusaram-se a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (n = 07), tiveram apenas uma medida de sCr durante a permanência na UTI (n = 06), ausência de gasometria arterial ou amostra de sangue para medir a AGPT2 (n = 12). No geral, 283 pacientes (50,2% do sexo masculino) foram incluídos na análise final. As características completas do paciente de acordo com a presença ou ausência de SDRA são exibidas na tabela 1.

**Tabela 1. Linha de base para características estratificadas por status de SDRA.**

	<b>Todos os Pacientes (n=283)</b>	<b>Grupo SDRA (n=109)</b>	<b>Grupo não-SDRA (n=174)</b>	<b>p</b>
Idade (anos),	51.3±17.5	52.1±18.9	50.8±16.6	0.53
Homem, <i>n</i> (%)	142 (50.2)	60 (55.0)	82 (47.1)	0.24
Hipertensão, <i>n</i> (%)	136 (48.1)	51 (53.2)	85 (48.9)	0.83
Lesão Renal Crônica, <i>n</i> (%)	27 (9.5)	14 (12.8)	13 (7.5)	0.13
Falha Cardíaca Congestiva, <i>n</i> (%)	26 (9.2)	12 (11.0)	14 (8.0)	0.53
Doença Hepática Crônica, <i>n</i> (%)	18 (6.4)	8(7.4)	10 (5.8)	0.77
Anemia, <i>n</i> (%)	66 (23.3)	30 (27.5)	36 (19.4)	0.14
Admissão Cirúrgica, <i>n</i> (%)	102 (36.0)	23 (21.1)	79 (45.4)	<0.001
APACHE II na admissão na UTI admission	17 (9-23)	19 (12-25)	16 (9-22)	0.001
Ventilação Mecânica, <i>n</i> (%)	214(75.6)	109(100)	105(60.3)	<0.001
Sepse, <i>n</i> (%)	84(29.7)	40(36.7)	44(25.3)	0.041
pH ≤ 7.30, <i>n</i> (%)	26 (14.0)	18 (16.5)	8 (4.6)	0.001
Exposição á nefrotoxina, <i>n</i> (%)	48 (17.0)	19(17.4)	29 (16.7)	0.880
Necessidade de drogas vasoativas ( <i>n</i> , %)	168(59.4)	78(71.6)	90(51.7)	<0.001
Angiopietina-2 (pg/mL), média (IQR)	11,348 (810- 26,208)	19,452 (4,407- 32,406)	7,150 (504- 16,190)	<0.001
IRA grave, <i>n</i> (%)	88 (31.1)	51(46.8)	37(21.3)	<0.001
Necessidade de TSR, <i>n</i> (%)	40 (7.0)	12 (11.0)	08 (4.6)	0.03

LRA: Lesão Renal Aguda, TSR: terapia de substituição renal

2. Associação de angiotensina-2 com LRA grave e TRR em pacientes SDRA e não-SDRA  
Embora a AGPT2 estivesse independentemente associada à LRA grave e à necessidade de TRS em geral em pacientes criticamente enfermos, esta associação estava, na verdade, presente apenas em pacientes com SDRA. A Tabela 2 mostra as associações univariadas e ajustadas em pacientes com ou sem SDRA

3. Angiotensina-2 como teste de diagnóstico para prever LRA grave em pacientes SDRA e não-SDRA

Os Valores de área sob a curva (AUC) para AGPT2 plasmático nos grupos com e sem SDRA são apresentados na figura 2 e na tabela 3. Enquanto no grupo sem SDRA, a AGPT2 apresentava apenas uma capacidade discriminatória fraca para prever a LRA grave (AUC 0,64 IC 95% 0,54-0,75 ); no grupo com SDRA, a AUC foi de 0,81 (95% CI 0,73-0,88). O valor limite com sensibilidade e especificidade máximas foi de 15,605pg/mL (sensibilidade de 64,3% e especificidade de 67,2%) no grupo sem SDRA. Entretanto, em pacientes com SDRA, o limiar de 9,650pg / mL teve uma especificidade de apenas 60%, mas uma sensibilidade de 92,9%.

#### 4. Benefício adicionado da medida pós-operatória de angiotensina-2 para prever a LRA grave acima dos parâmetros convencionais

O modelo de predição clínica para LRA grave teve uma AUC de 0,77 (IC 95% 0,69-0,87) nos pacientes sem SDRA e 0,80 (IC 95% 0,73-0,89) no grupo com SDRA. A inclusão da AGPT2 no Modelo Clínico aumentou a AUC para 0,87 (IC 95% 0,80-0,93) no grupo com SDRA, mas não houve melhora significativa nos pacientes sem SDRA (AUC 0,78 IC 95% 0,69-0,87).

O NRI contínuo no grupo SDRA resultante da inclusão da AGPT2 foi 64,1% (IC95% 30,3- 97,8,  $p < 0,001$ ) e o IDI foi 0,057 (IC 95% 0,019-0,096,  $p = 0,003$ ). No grupo não-ARDS, não houve diferença significativa no NRI (26,6% IC 95% -11,9 a 65,2%,  $p = 0,17$ ) ou no IDI (0,023 IC95% -0,008 a 0,054,  $p = 0,175$ ).

## Conclusão

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a AGPT2 está associada de forma independente à IRA grave e à necessidade de TRS apenas em pacientes com SDRA ou em desenvolvimento, mas não em outros pacientes críticos. Além disso, a adição do AGPT2 a um modelo clínico resulta em melhora significativa na capacidade de prever a LRA grave em um modelo clínico já poderoso para pacientes com SDRA.

## Referências

CALFEE, Carolyn S. et al. Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Critical care medicine*, v. 40, n. 6, p. 1731, 2012.

DELONG, Elizabeth R.; DELONG, David M.; CLARKE-PEARSON, Daniel L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, p. 837-845, 1988.

FONTANAROSA, Phil B. et al. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *Jama*, v. 284, n. 1, p. 43-44, 2000.

KELLUM, John A. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012.

KOYNER, Jay L.; MURRAY, Patrick T. Mechanical ventilation and lung–kidney interactions. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008.

KÜMPERS, Philipp; LUKASZ, Alexander. The curse of angiotensin-2 in ARDS: on stranger TI (E) des. *Critical Care*, v. 22, n. 1, p. 44, 2018.

LAFHEY, John G.; KAVANAGH, Brian P. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *N Engl J Med*, v. 343, n. 11, p. 812, 2000.

MALHOTRA, Rakesh et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 32, n. 5, p. 814-822, 2017.

ONG, Thida et al. The Ratio of Angiotensin-2 to Angiotensin-1 as a Predictor of Mortality in Acute Lung Injury Patients. *Critical care medicine*, v. 38, n. 9, p. 1845, 2010.

PENCINA, Michael J.; D'AGOSTINO SR, Ralph B.; STEYERBERG, Ewout W. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statistics in medicine*, v. 30, n. 1, p. 11-21, 2011.

## **Agradecimentos**

Ao Programa de Iniciação à Pesquisa e Pós Graduação da Unifor, às agências de fomento PROBIC e PAVIC e ao professor orientador Dr. Alexandre Braga Libório.