

# DISFUNÇÃO RENAL OCULTA NO PACIENTE COM SEPSE: PROPOSTA DE RECONHECIMENTO CLÍNICO E RASTREIO PRECOCE

## AUTORES

**Flavio Junio PICHIONI**

**Larissa EMILIANO**

**Lucas FURTADO**

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**Lucas SPERANDIO**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

## RESUMO

A injúria renal aguda é uma complicação frequente e grave em pacientes com sepse, especialmente em unidades de terapia intensiva, estando associada ao aumento da morbimortalidade, maior tempo de internação e necessidade de suporte avançado. Tradicionalmente, seu diagnóstico baseia-se na elevação da creatinina sérica e na redução do débito urinário, conforme critérios amplamente utilizados na prática clínica. Entretanto, esses parâmetros podem apresentar limitações no paciente crítico, pois frequentemente se alteram de forma tardia, quando processos fisiopatológicos renais já estão em curso. Nesse contexto, este trabalho propõe o conceito de disfunção renal oculta, caracterizado por alterações clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais iniciais que sugerem comprometimento funcional renal antes do preenchimento dos critérios formais de injúria renal aguda. Por meio de uma revisão integrativa da literatura, são discutidos mecanismos relacionados à sepse, como inflamação sistêmica, disfunção microcirculatória, hipóxia citopática, disfunção mitocondrial e estresse tubular. Também se destaca o papel de biomarcadores precoces, como NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2 e IGFBP7, que sustentam a existência de injúria renal subclínica. O reconhecimento desse estado pode favorecer maior vigilância clínica, otimização hemodinâmica, controle do balanço hídrico e prevenção da exposição a agentes nefrotóxicos. Assim, a disfunção renal oculta deve ser compreendida como uma proposta conceitual de rastreamento precoce, ainda dependente de validação prospectiva.

## PALAVRAS - CHAVE

Sepse; Injúria Renal Aguda; Biomarcadores; Terapia Intensiva.

## **ABSTRACT**

Acute kidney injury is a frequent and severe complication in patients with sepsis, especially in intensive care units, and is associated with increased morbidity and mortality, longer hospital stays, and the need for advanced support. Traditionally, its diagnosis is based on an increase in serum creatinine and a reduction in urine output, according to criteria widely used in clinical practice. However, these parameters may present limitations in critically ill patients, as they often change late, when renal pathophysiological processes are already underway. In this context, this study proposes the concept of occult renal dysfunction, characterized by initial clinical, hemodynamic, and laboratory alterations that suggest renal functional impairment before the formal criteria for acute renal injury are met. Through an integrative review of the literature, mechanisms related to sepsis are discussed, such as systemic inflammation, microcirculatory dysfunction, cytopathic hypoxia, mitochondrial dysfunction, and tubular stress. The role of early biomarkers, such as NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2, and IGFBP7, which support the existence of subclinical kidney injury, is also highlighted. The recognition of this state can favor greater clinical surveillance, hemodynamic optimization, control of fluid balance, and prevention of exposure to nephrotoxic agents. Thus, occult renal dysfunction should be understood as a conceptual proposal for early screening, still dependent on prospective validation.

**Keywords:** Sepsis; Acute Kidney Injury; Biomarkers; Intensive Care.

## **1. INTRODUÇÃO**

A injúria renal aguda (IRA) é uma das complicações mais frequentes em pacientes com sepse internados em unidades de terapia intensiva, estando associada a um aumento significativo da morbimortalidade, tempo de internação e necessidade de suporte avançado. Apesar dos avanços no manejo hemodinâmico e no reconhecimento precoce da sepse, a disfunção renal permanece um marcador de gravidade e um determinante importante de desfechos adversos nesses pacientes.

Tradicionalmente, o diagnóstico de IRA baseia-se em alterações da creatinina sérica e do débito urinário, conforme estabelecido por critérios amplamente utilizados na prática clínica. No entanto, esses parâmetros apresentam limitações relevantes, especialmente no contexto da sepse.

A injúria renal aguda (IRA) é uma das complicações mais frequentes em pacientes com sepse internados em unidades de terapia intensiva, estando associada ao aumento da morbimortalidade, ao prolongamento do tempo de internação e à maior necessidade de suporte avançado, incluindo terapia renal substitutiva. A IRA associada à sepse representa, portanto, uma manifestação relevante de disfunção orgânica no paciente crítico e constitui importante marcador prognóstico nesse contexto (POSTON; KELLUM, 2019; MANRIQUE-CABALLERO et al., 2021).

Paralelamente, a compreensão da fisiopatologia da IRA associada à sepse evoluiu significativamente nas últimas décadas. Evidências recentes demonstram que a disfunção renal nesse contexto não se restringe à hipoperfusão, envolvendo mecanismos complexos como inflamação sistêmica, disfunção microcirculatória e alterações metabólicas celulares. Esses processos podem desencadear comprometimento funcional precoce do rim, anterior ao aparecimento de alterações laboratoriais detectáveis pelos métodos convencionais.

Nesse cenário, o desenvolvimento e a investigação de biomarcadores renais precoces, como NGAL, KIM-1 e outros mediadores inflamatórios, têm reforçado a existência de lesão renal em fases iniciais, frequentemente

antes da elevação da creatinina sérica. Embora esses marcadores contribuam para o entendimento da injúria renal subclínica, sua aplicação rotineira na prática clínica ainda é limitada, seja por custo, disponibilidade ou padronização.

Diante dessas limitações, torna-se relevante a análise integrada de dados clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais rotineiramente disponíveis na prática intensiva. Observa-se, nesse contexto, a recorrência de padrões clínicos sugestivos de disfunção renal precoce em pacientes sépticos, mesmo na ausência de critérios formais para o diagnóstico de IRA. Esses achados levantam a hipótese da existência de uma fase inicial de comprometimento funcional renal, ainda não detectável pelos critérios diagnósticos tradicionais (GOMEZ; KELLUM, 2016; POSTON; KELLUM, 2019; MANRIQUE-CABALLERO et al., 2021).

Assim, o presente estudo propôs evidenciar, com base na literatura, a existência de uma fase de disfunção renal precoce na sepse, aqui denominada disfunção renal oculta, caracterizada por alterações clínicas e hemodinâmicas consistentes, anteriores à manifestação laboratorial clássica. Mais do que estabelecer novos critérios diagnósticos, busca-se organizar e integrar evidências já descritas, com o objetivo de contribuir para o reconhecimento clínico mais precoce da disfunção renal no paciente crítico.

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva e exploratória, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas relacionadas à injúria renal aguda associada à sepse, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos precoces, nas limitações dos métodos diagnósticos tradicionais e no possível reconhecimento clínico de um estado de disfunção renal ainda não contemplado pelos critérios formais de injúria renal aguda.

A escolha da revisão integrativa justifica-se pela possibilidade de incluir diferentes tipos de estudos, como revisões narrativas, revisões sistemáticas, estudos observacionais, consensos, diretrizes clínicas e pesquisas translacionais. Essa abordagem permite uma análise ampla do tema, especialmente por se tratar de uma proposta conceitual que busca integrar dados fisiopatológicos, laboratoriais, hemodinâmicos e clínicos já descritos na literatura.

A construção da revisão foi organizada em etapas sequenciais: definição do problema de pesquisa, formulação da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca bibliográfica nas bases de dados, seleção dos estudos, análise crítica do material incluído e síntese descritiva dos achados. A pergunta norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO, adaptada ao escopo do estudo: quais evidências fisiopatológicas, clínicas e laboratoriais podem sugerir comprometimento renal precoce em pacientes sépticos antes do preenchimento dos critérios tradicionais de injúria renal aguda?

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados indexadas relevantes para as áreas de medicina intensiva, nefrologia e clínica médica, incluindo PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde. Para a seleção dos descritores, foram consultados os vocabulários controlados DeCS e MeSH, com o objetivo de padronizar os termos utilizados e ampliar a sensibilidade da busca.

Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos AND e OR, incluindo os seguintes termos: Sepsis, Acute Kidney Injury, Sepsis-associated acute kidney injury, Biomarkers, Occult renal dysfunction, Subclinical acute kidney injury, Cytopathic hypoxia, Intensive Care, NGAL, KIM-1, TIMP-2 e IGFBP7. As estratégias de busca foram ajustadas conforme as características de cada base de dados, priorizando

estudos relacionados à sepse, lesão renal aguda, biomarcadores precoces, disfunção microcirculatória e limitações da creatinina sérica como marcador diagnóstico.

Foram incluídos artigos publicados em português, inglês ou espanhol, que abordassem pelo menos um dos seguintes aspectos: fisiopatologia da injúria renal aguda associada à sepse; critérios diagnósticos tradicionais da IRA; limitações da creatinina sérica e do débito urinário; biomarcadores de lesão ou estresse tubular; conceito de injúria renal subclínica; alterações microcirculatórias, inflamatórias e metabólicas no paciente séptico; ou propostas de estratificação de risco renal no paciente crítico.

Também foram considerados documentos clássicos e diretrizes clínicas de relevância, especialmente quando relacionados à definição de sepse, critérios diagnósticos de injúria renal aguda e manejo do paciente crítico. Embora tenha sido priorizada a literatura mais recente, estudos clássicos foram mantidos quando apresentavam relevância conceitual ou histórica para a compreensão dos critérios diagnósticos, da creatinina sérica, dos biomarcadores renais ou da fisiopatologia da IRA séptica.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos isolados de congressos, estudos duplicados, trabalhos sem relação direta com sepse ou injúria renal aguda, publicações com enfoque exclusivamente experimental sem possibilidade de correlação clínica e artigos cujo conteúdo não contribuisse para a construção do conceito proposto. Também foram excluídos estudos que abordavam disfunção renal crônica sem associação com sepse, terapia intensiva ou injúria renal aguda.

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, a fim de identificar a pertinência temática. Em seguida, os textos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra, considerando sua relação com os objetivos do trabalho, clareza metodológica, relevância clínica e contribuição para a discussão sobre reconhecimento precoce da disfunção renal no paciente séptico.

Os dados extraídos foram organizados de forma descritiva e agrupados em eixos temáticos: limitações dos critérios diagnósticos tradicionais, fisiopatologia da IRA séptica, hipóxia citopática e disfunção microcirculatória, biomarcadores de injúria renal subclínica, achados clínicos e hemodinâmicos sugestivos de vulnerabilidade renal e possíveis implicações para vigilância e estratificação de risco.

A análise dos estudos foi realizada por meio de síntese narrativa, buscando identificar convergências entre os achados descritos na literatura. Não foi realizada metanálise, devido à heterogeneidade dos estudos incluídos, à diversidade dos desenhos metodológicos e ao caráter conceitual da proposta. Dessa forma, os resultados foram interpretados de maneira qualitativa, com o objetivo de construir uma fundamentação teórica para o conceito de disfunção renal oculta.

Por fim, a integração das evidências permitiu organizar um modelo interpretativo no qual alterações clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais precoces podem sugerir sofrimento renal antes da manifestação clássica da injúria renal aguda. Ressalta-se que o conceito proposto não pretende substituir os critérios diagnósticos consolidados, mas sim ampliar a suspeição clínica e estimular futuras pesquisas prospectivas que avaliem sua aplicabilidade, validade e impacto nos desfechos de pacientes sépticos em ambiente de terapia intensiva.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1. Fisiopatologia e fundamentação da disfunção renal oculta**

A IRA séptica apresenta a "hipóxia citopática", onde ocorre comprometimento do metabolismo celular mesmo com oferta de oxigênio aparentemente adequada. Biomarcadores de ciclo celular e lesão tubular demonstram que processos de injúria já estão em curso antes da elevação da creatinina.

A análise integrada da fisiopatologia da sepse, das limitações dos métodos diagnósticos tradicionais e das evidências provenientes de biomarcadores sugere a existência de uma fase precoce de comprometimento renal, ainda não detectável pelos critérios diagnósticos convencionais. Nesse contexto, observa-se que alterações inflamatórias, disfunção microcirculatória e comprometimento metabólico celular podem desencadear disfunção renal antes da elevação da creatinina sérica ou da redução significativa do débito urinário.

Tal fenômeno é corroborado por estudos sobre injúria renal subclínica, os quais demonstram que biomarcadores de estresse ou lesão tubular podem se elevar antes da alteração da creatinina sérica ou da redução significativa do débito urinário. Assim, há evidências de que o processo de injúria renal pode estar em curso em fases ainda consideradas normais pelos critérios laboratoriais convencionais, sustentando a hipótese de um estado precoce de comprometimento renal não plenamente reconhecido pelos métodos tradicionais (HAASE et al., 2011; KASHANI et al., 2013; OSTERMANN et al., 2024).

Dessa forma, propõe-se o termo disfunção renal oculta para descrever um estado funcional caracterizado por alterações clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais iniciais, ainda não contempladas pelos critérios diagnósticos formais de injúria renal aguda. Trata-se de um conceito descritivo, que não tem como objetivo estabelecer novos critérios diagnósticos, mas sim organizar e integrar evidências já descritas na literatura.

### **3.2. Caracterização da disfunção renal**

A disfunção renal oculta pode ser sugerida a partir da convergência de múltiplos achados clínicos e laboratoriais em pacientes sépticos, mesmo na ausência de critérios formais para injúria renal aguda. Entre os principais elementos associados a esse padrão, destacam-se:

- Instabilidade hemodinâmica ou necessidade crescente de suporte vasoativo;
- Balanço hídrico positivo progressivo;
- Elevação persistente de marcadores de hipoperfusão, como lactato;
- Tendência de redução do débito urinário, ainda que dentro de limites considerados normais;
- Elevação discreta e progressiva da creatinina sérica, sem atingir critérios diagnósticos;
- Exposição a fatores de risco adicionais, como fármacos nefrotóxicos.

A presença concomitante desses elementos sugere um estado de comprometimento funcional renal em evolução, ainda não formalmente reconhecido pelos métodos diagnósticos tradicionais. Esse raciocínio se apoia na compreensão de que a IRA séptica pode ser precedida por alterações hemodinâmicas, inflamatórias, microcirculatórias e metabólicas, capazes de comprometer a função renal antes da elevação evidente da creatinina sérica ou da queda acentuada do débito urinário (GOMEZ; KELLUM, 2016; POSTON; KELLUM, 2019; MANRIQUE-CABALLERO et al., 2021).

### **3.3. Evidências laboratoriais, biomarcadores e implicações clínicas**

A interpretação desses achados clínicos ganha maior robustez quando analisada em conjunto com evidências laboratoriais, especialmente no que se refere ao comportamento da creatinina sérica e à presença de biomarcadores de injúria renal.

A elevação precoce de biomarcadores como NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2 e IGFBP7, frequentemente descrita antes da alteração da creatinina sérica, reforça a possibilidade de identificação de sofrimento tubular em fases iniciais da injúria renal. Esses marcadores refletem diferentes aspectos do processo fisiopatológico, incluindo estresse celular, lesão tubular, inflamação e parada do ciclo celular, podendo auxiliar na estratificação de risco em pacientes críticos (KASHANI et al., 2013; WANG et al., 2018; ZOU et al., 2022; OSTERMANN et al., 2024).

Esses dados corroboram a hipótese de que o rim pode apresentar comprometimento funcional e estrutural antes da manifestação laboratorial clássica. Assim, a integração entre dados clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais permite a construção de um modelo de reconhecimento baseado na convergência de evidências, reduzindo a probabilidade de interpretações isoladas ou coincidentes.

O reconhecimento da disfunção renal oculta possui implicações relevantes para a prática clínica, especialmente no ambiente de terapia intensiva. A dependência exclusiva de marcadores tardios pode resultar em atraso na identificação da disfunção renal, impactando diretamente a tomada de decisão terapêutica.

Nesse contexto, a identificação precoce de padrões sugestivos de comprometimento renal pode influenciar condutas como o manejo hemodinâmico, a estratégia de reposição volêmica, o uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos e a monitorização mais rigorosa da função renal. Dessa forma, ainda que não constitua um diagnóstico formal, o reconhecimento desse estado funcional pode contribuir para uma abordagem mais precoce e individualizada do paciente séptico.

### **3.4. Padrão de disfunção renal**

Com base nos achados previamente descritos, propõe-se a estratificação dos pacientes sépticos em dois grupos distintos, com o objetivo de organizar a observação de padrões clínicos associados à disfunção renal precoce. Essa divisão não possui caráter diagnóstico, mas representa uma abordagem descritiva e analítica, fundamentada na convergência de evidências clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais.

- **Grupo 1 - Ausência de evidência de disfunção renal precoce:** Incluem-se neste grupo pacientes sépticos que não apresentam critérios formais de IRA e tampouco exibem padrão clínico ou hemodinâmico sugestivo de comprometimento renal inicial. Mantêm estabilidade relativa dos parâmetros renais, com valores de creatinina estáveis dentro da variação esperada, débito urinário preservado e ausência de sinais clínicos consistentes de deterioração da função.
- **Grupo 2 - Disfunção renal oculta:** Composto por pacientes sépticos que, embora não preencham critérios diagnósticos formais para IRA, apresentam um conjunto de achados clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais sugestivos de comprometimento funcional renal precoce fundamentado na convergência de evidências.

### **3.5. Discussão limitações e relevância clínica**

A injúria renal aguda associada à sepse permanece como uma das manifestações mais relevantes de disfunção orgânica em pacientes críticos. Os critérios diagnósticos atualmente utilizados, baseados na elevação da creatinina sérica e na redução do débito urinário, representam ferramentas fundamentais, porém tardias.

A evolução do entendimento da fisiopatologia da AKI séptica tem evidenciado mecanismos complexos como disfunção micro circulatória, inflamação sistêmica e alterações metabólicas celulares. A presença de fluxo sanguíneo renal global preservado, associada à distribuição heterogênea da perfusão microvascular, resulta em áreas de hipóxia tecidual seletiva. A disfunção mitocondrial e a consequente redução da capacidade de utilização do oxigênio pelas células tubulares reforçam a ocorrência de um estado de comprometimento funcional precoce, anterior à instalação de lesões estruturais detectáveis.

Embora os novos biomarcadores (NGAL, KIM-1, IL-18) sustentem o conceito de injúria renal subclínica, sua aplicação na rotina prática à beira do leito ainda é limitada pelo alto custo e restrição de recursos. Portanto, a análise integrada descrita nesta proposta surge como uma alternativa viável para organizar dados clínicos rotineiros.

Por outro lado, é fundamental reconhecer que a definição proposta de disfunção renal oculta não possui, até o momento, validação prospectiva ou padronização universal. Embora a literatura sustente a existência de injúria renal subclínica e a utilidade potencial de biomarcadores precoces, ainda não há consenso suficiente para substituir os critérios diagnósticos tradicionais por modelos exclusivamente baseados em biomarcadores ou em combinações clínicas. Assim, o conceito deve ser interpretado como uma hipótese fundamentada, destinada a ampliar a vigilância clínica e estimular estudos futuros de validação (HAASE et al., 2011; KASHANI et al., 2013; OSTERMANN et al., 2024).

A variabilidade na interpretação dos achados clínicos e laboratoriais exige cautela. Fatores como instabilidade hemodinâmica transitória e intervenções terapêuticas podem influenciar os parâmetros, demandando sempre uma interpretação contextualizada. O conceito deve ser compreendido como uma hipótese fundamentada que necessita de validação por estudos futuros.

#### **4. CONCLUSÃO**

A injúria renal aguda associada à sepse representa um dos maiores desafios da medicina intensiva contemporânea, exigindo uma mudança de paradigma que vá além da dependência de biomarcadores tardios.

Este estudo discutiu que a fisiopatologia da lesão renal no paciente séptico é um processo dinâmico, multifatorial e potencialmente precoce, envolvendo inflamação sistêmica, disfunção micro circulatória, hipóxia citopática e alterações bioenergéticas celulares. Tais mecanismos podem preceder a elevação da creatinina sérica ou a redução significativa do débito urinário, reforçando a necessidade de vigilância clínica antes da manifestação laboratorial clássica da IRA.

O conceito aqui proposto de "disfunção renal oculta" não busca substituir os critérios diagnósticos consolidados pelo KDIGO, mas sim preencher uma lacuna assistencial crítica. Ao integrar variáveis hemodinâmicas, como a necessidade de suporte vasoativo e a tendência de balanço hídrico positivo, com biomarcadores de estresse celular, é possível identificar pacientes em uma fase de vulnerabilidade renal ainda reversível. Essa antecipação clínica permite a implementação imediata de medidas de nefro proteção, como a otimização hemodinâmica precoce e a suspensão rigorosa de agentes nefrotóxicos, o que pode alterar o curso da falência de múltiplos órgãos.

Em última análise, a estratificação de pacientes sépticos em grupos de risco funcional reforça a necessidade de uma monitorização proativa e individualizada. Embora a validação prospectiva dessa proposta seja necessária para consolidar sua aplicabilidade clínica e impacto na mortalidade, a adoção de um raciocínio diagnóstico baseado na convergência de evidências clínicas e laboratoriais representa um avanço essencial para garantir que o cuidado ao paciente crítico ocorra antes da instalação de danos estruturais permanentes.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Sepsis-induced acute kidney injury. **Current Opinion in Critical Care**, v. 22, n. 6, p. 546–553, 2016.

HAASE, M. et al. Subclinical acute kidney injury: a new concept in AKI. **Critical Care**, v. 15, n. 1, R8, 2011.

KASHANI, K. et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. **Critical Care**, v. 17, R25, 2013.

KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury. **Lancet**, v. 380, p. 756–766, 2012.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International Supplements**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012.

PERRONE, R. D.; MADIAS, N. E.; LEVEY, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clinical Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 1933–1953, 1992.

POSTON, J. T.; KELLUM, J. A. Sepsis-associated acute kidney injury. **BMJ**, v. 364, k4891, 2019.

RIELLA, M. C. Nefrologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.